KONSENSUS

PENGELOLAAN DAN PENCEGAHAN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI INDONESIA 2015

KONSENSUS

PENGELOLAAN DAN PENCEGAHAN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI INDONESIA 2015

Penulis
Soebagijo Adi Soelistijo
Hermina Novida
Achmad Rudijanto
Pradana Soewondo
Ketut Suastika
Asman Manaf
Harsinen Sanusi
Dharma Lindarto
Alwi Shahab
Bowo Pramono
Yuanita Asri Langi
Dyah Purnamasari
Nanny Nathalia Soetedjo
Made Ratna Saraswati
Made Pande Dwipayana
Agus Yuwono
Laksmi Sasiarini
Sugiarto
Krishna W. Sucipto
Hendra Zufry

Penerbit
PB. PERKENI

KONSENSUS PENGELOLAAN DAN PENCEGAHAN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI INDONESIA 2015

Disusun oleh:
Achmad Rudijanto, Agus Yuwono, Alwi Shahab, Asman Manaf, Bowo Pramono, Dharma Lindarto, Dyah Purnamasari, Harsinen Sanusi, Hendra Zufry, Hermina Novida, Ketut Suastika, Krishna W. Sucipto, Laksmi Sasiarini, Made Pande Dwipayana, Made Ratna Saraswati, Nanny Nathalia Soetedjo, Pradana Soewondo, Soebagijo Adi Soelistijo, Sugiarto, Yuanita Asri Langi

Penerbit: Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PB PERKENI)

Cetakan Pertama: Juli 2015

ISBN: 978-979-19388-6-0

TIM PENYUSUN REVISI KONSENSUS PENGELOLAAN DAN PENCEGAHAN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI INDONESIA 2015

Ketua:
dr. Soebagijo Adi Soelistijo, SpPD-KEMD

Sekretaris:
dr. Hermina Novida, SpPD

Anggota Tim:
Prof. Dr. dr. Achmad Rudijanto, SpPD-KEMD (PB)
Prof. Dr. dr. Pradana Soewondo, SpPD-KEMD (Jakarta)
Prof. Dr. dr. Ketut Suastika, SpPD-KEMD (Bali)
Prof. Dr. dr. Asman Manaf, SpPD-KEMD (Padang)
Prof. Dr. dr. Harsinen Sanusi, SpPD-KEMD (Makassar)
Dr. dr. Dharma Lindarto, SpPD-KEMD (Medan)
dr. Alwi Shahab, SpPD-KEMD (Palembang)
dr. Bowo Pramono, SpPD-KEMD (Jogjakarta)
Dr. dr. Yuanita Asri Langi, SpPD-KEMD (Manado)
dr. Dyah Purnamasari, SpPD-KEMD (Jakarta)
dr. Nanny Nathalia Soetedjo, SpPD-KEMD (Bandung)
dr. Made Ratna Saraswati, SpPD-KEMD (Bali)
dr. Made Pande Dwipayana, SpPD-KEMD (Bali)
Dr. dr. Agus Yuwono, SpPD-KEMD (Banjarmasin)
dr. Laksmi Sasiarini, SpPD-KEMD (Malang)
Dr. dr. Sugiarto, SpPD-KEMD (Solo)
dr. Krishna W. Sucipto, SpPD-KEMD (Aceh)
dr. Hendra Zufry, SpPD-KEMD (Aceh)

Daftar Nama Penandatangan
Revisi Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan
Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia

Prof. DR. Dr. A.A.G Budhiarta, SpPD-KEMD
Dr. A.A Gede Budhitresna, SpPD-KEMD
Prof. DR. Dr. Achmad Rudijanto, SpPD-KEMD
Prof. DR. Dr. Agung Pranoto, SpPD-KEMD, M.Kes
Dr. Agus Sambo, SpPD-KEMD
DR. Dr. Agus Yuwono, SpPD-KEMD
Dr. Ainal Ikram, SpPD-KEMD
Dr. Alwi Shahab, SpPD-KEMD
Dr. Andi Makbul Aman, SpPD-KEMD
DR. Dr. Ari Sutjahjo, SpPD-KEMD
Dr. Aris Wibudi, SpPD-KEMD, PhD
Prof. DR. Dr. Asdie H.A.H. , SpPD-KEMD
Prof. DR. Dr. Askandar Tjokroprawiro, SpPD-KEMD
Prof. DR. Dr. Asman Manaf, SpPD-KEMD
Dr. Augusta Y.L. Arifin, SpPD-KEMD
Dr. Bastanta Tarigan, SpPD-KEMD
Dr. Med. Benny Santosa, SpPD-KEMD
Prof. DR Dr. Boedisantoso Ranakusuma, SpPD- KEMD
Dr. Bowo Pramono, SpPD-KEMD
DR. Dr. Budiman, SpPD-KEMD
Dr. Dante Saksono Harbuwono, SpPD-KEMD, PhD
Prof. DR. Dr. Darmono, SpPD-KEMD
DR. Dr. Dharma Lindarto, SpPD-KEMD
Prof. DR. Dr. Djoko Hardiman, SpPD-KEMD
Prof. Dr. Djoko Wahono Soetmadji, SpPD- KEMD
Dr. Dyah Purnamasari, SpPD-KEMD
Prof. DR. Dr. Dwi Sutanegara, SpPD-KEMD
Dr. Em Yunir, SpPD-KEMD
Dr. Eva Decroli, SpPD-KEMD
DR. Dr. Fatimah Eliana, SpPD-KEMD
Dr. Gatut Semiardji, SpPD-KEMD
Prof. DR. Dr. Harsinen Sanusi, SpPD-KEMD
Dr. Hemi Sinorita, SpPD-KEMD
Dr. Hendra Zufry, SpPD-KEMD
Dr. Herry Kongko, SpPD-KEMD
DR. Dr. Hikmat Permana, SpPD-KEMD
Dr. Hoo Yumilia, SpPD-KEMD
Dr. Husaini Umar, SpPD-KEMD
Dr. Ida Ayu Kshanti, SpPD-KEMD
Dr. IGN Adhiarta, SpPD-KEMD
Dr. I Made Pande Dwipayana, SpPD-KEMD
DR. Dr. Imam Subekti, SpPD-KEMD
Dr. Jazil Karimi, SpPD-KEMD
Prof. DR. Dr. Johan S. Masjhur, SpPD-KEMD
Dr. Johannes Purwoto, SpPD-KEMD
Prof. DR. Dr. John MF Adam, SpPD-KEMD
DR. Dr. K. Heri Nugroho H.S, SpPD-KEMD
Prof. Dr. Dr. Karel Pandelaki, SpPD-KEMD
Prof. DR. Dr. Ketut Suastika, SpPD-KEMD
Dr. Khomimah, SpPD-KEMD
Dr. Khrisna W. Sucipto, SpPD-KEMD
Dr. Laksmi Sasiarini, SpPD-KEMD
Dr. Latief Choibar, SpPD-KEMD
Dr. Made Ratna Saraswati, SpPD-KEMD
DR. Dr. Mardi Santoso, SpPD-KEMD
Dr. Mardianto, SpPD-KEMD
Dr. Maryantoro Oemardi, SpPD-KEMD
Dr. M. Robikhul Ikhsan, SpPD-KEMD, M.Kes
Dr. Nanang Soebijanto, SpPD-KEMD
Dr. Nanny Nathalia Soetedjo, SpPD-KEMD
Dr. Ndaru Murti Pangesti, SpPD-KEMD
Dr. Nur Aisjah, SpPD-KEMD
Dr. Octo Indradjaja, SpPD-KEMD
Dr. Olly Renaldi, SpPD-KEMD
Dr. Pandji Muljono, SpPD-KEMD
Prof. DR. Dr. Pradana Soewondo, SpPD-KEMD
Dr. Putu Moda Arsana, SpPD-KEMD
Dr. Rochsismandoko, SpPD-KEMD

Dr. Roy Panusunan Sibarani, SpPD-KEMD
Dr. Santi Syafril, SpPD-KEMD
Prof. DR. Dr. Sarwono Waspadji, SpPD-KEMD
Dr. Sebastianus Jobul, SpPD-KEMD
Prof. DR. Dr. Sidartawan Soegondo, SpPD-KEMD, FACE
Prof. DR. Dr. Sjafril Sjahbuddin, SpPD-KEMD
Prof. Dr. Slamet Suyono, SpPD-KEMD
Dr. Soebagijo Adi Soelistijo, SpPD-KEMD
Dr. Soesilowati Soerachmad, SpPD-KEMD
Dr. Sony Wibisono, SpPD-KEMD
Prof. DR. Dr. Sri Hartini Kariadi, SpPD-KEMD
Dr. Sri Murtiwi, SpPD-KEMD
DR. Dr. Sugiarto, SpPD-KEMD
Dr. Suharko Soebardi, SpPD-KEMD
Dr. Supriyanto Kaartodarsono, SpPD-KEMD
Dr. Surasmo, SpPD-KEMD
Dr. Susie Setyowati, SpPD-KEMD
Dr. Teddy Ervano, SpPD-KEMD
DR. Dr. Tjokorda Gde Dalem Pemayun, SpPD-KEMD
Dr. Tony Suhartono, SpPD-KEMD
Dr. Tri Juli Edi Tarigan, SpPD-KEMD
Dr. Wismandari Wisnu, SpPD-KEMD
Dr. Waluyo Dwi Cahyo, SpPD-KEMD
Dr. Wira Gotera, SpPD-KEMD
DR. Dr. Yuanita Langi, SpPD-KEMD
Dr. Yulianto Kusnadi, SpPD-KEMD

Kata Pengantar

Segala puji dan syukur dipanjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa dengan dapat diselesaikannya penyusunan buku Konsensus Diabetes Tipe-2 ini. Saat ini prevalensi penyakit tidak menular yang didalamnya termasuk Dibetes Mellitus (DM) semakin meningkat di indonesia. Berdasarkan studi epidemiologi terbaru, Indonesia telah memasuki epidemi DM tipe-2. Perubahan gaya hidup dan urbanisasi nampaknya merupakan penyebab penting timbulnya masalah ini, dan akan terus meningkat pada tahun-tahun mendatang.

Diperkirakan masih banyak (sekitar 50%) penyandang diabetes yang belum terdiagnosis di Indonesia. Selain itu hanya dua pertiga saja dari yang terdiagnosis yang menjalani pengobatan, baik non farmakologis maupun farmakologis. Dari yang menjalani pengobatan tersebut hanya sepertiganya saja yang terkendali dengan baik.

Bukti-bukti menunjukkan bahwa komplikasi diabetes dapat dicegah dengan kontrol glikemik yang optimal, namun demikian di Indonesia sendiri target pencapaian kontrol glikemik masih belum tercapai secara memuaskan, yang sebagian besar masih di atas target yang diinginkan sebesar 7%. Oleh karena itu diperlukan suatu pedoman pengelolaan yang dapat menjadi acuan penatalaksanaan diabetus melitus.

Mengingat sebagian besar penyandang diabetes adalah kelompok DM tipe-2, konsensus pengelolaan ini terutama disusun untuk DM tipe-2, sedang untuk DM tipe 1 dan DM gestasional dibicarakan pada buku panduan tersendiri. KONSENSUS PENGELOLAAN DAN PENCEGAHAN DIABETES MELITUS TIPE 2 di Indonesia 2015 yang disiapkan dan diterbitkan oleh PERKENI ini diharapkan dapat memberikan informasi baru yang sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi terkini dalam rangka pencapian target kontrol glikemik yang optimal.

Dalam 4 tahun terakhir setelah diterbitkannya Konsensus Diabetes Melitus Tipe-2 pada tahun 2011, banyak penelitian yang

dilakukan terkait dengan usaha pencegahan dan pengelolaan, baik untuk diabetes maupun komplikasinya. Dengan diketemukannya obat-obat baru selama kurun waktu tersebut memberikan kemungkinan pengendalian glukosa darah yang lebih baik. Namun demikian dalam melakukan pemilihan regimen terapi harus selalu memperhatikan faktor keamanan, efektifitas, ketersediaan obat, harga dan toleransi penyandang DM.

Buku panduan ini berisikan Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan DM tipe-2 yang merupakan revisi Konsensus sebelumnya yang merupakan kesepakatan para pakar DM di Indonesia. Penyusunan buku panduan sudah mulai dirintis oleh PB Perkeni (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia) sejak pertemuan tahun 1993 di jakarta. Revisi buku konsensus 2015 adalah revisi ke 5 kalinya setelah revisi terakhir tahun 2011.

Konsensus ini disusun secara spesifik sesuai kebutuhan kesehatan di bidang diabetes di Indonesia tanpa menginggalkan kaidah-kaidah *evidence-based*. Penyusunan buku konsensus dilakukan semata hanya untuk kepentingan penatalaksanaan DM tipe-2 di Indonesia dan bebas dari kepentingan siapapun.

Terima kasih kepada Tim penyusun yang diketuai oleh dr. Soebagijo Adi Sulistijo, SpPD KEMD dan juga semua pihak yang telah membantu penyusunan konsensus.

Semoga buku ini menjadi acuan penatalaksanaan Diabetes Melitus tipe-2 oleh para profesioanal kesehatan di seluruh Indonesia dalam pengelolaan diabetes melitus secara menyeluruh.

Prof. Dr. dr. Achmad Rudijanto, SpPD KEMD
Ketua PB PERKENI

Daftar Singkatan

A1C	**Hemoglobin-glikosilat/HbA1C**
ACE	*Angiotensin Converting Enzyme*
ADA	*American Diabetes Association*
ADI	*Accepted Daily Intake*
ALT	*Alanine Aminotransferase*
ARB	*Angiotensin II Receptor Blocker*
BB	Berat Badan
BBI	Berat Badan Ideal
DE	Disfungsi Ereksi
DIT	Dosis Insulin Total
DHHS	*Department of Health and Human Services*
DM	Diabetes Melitus
DMG	Diabetes Melitus Gestasional
DPP4-inh	Dipeptidyl Peptidase IV inhibitor
EKG	Elektrokardiogram
GDP	Glukosa Darah Puasa
GDPP	Glukosa Darah 2 jam Post Prandial
GDPT	Glukosa Darah Puasa Terganggu
GDS	Glukosa Darah Sewaktu
GIP	Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide
GLP1	Glucagon-like Peptide-1
HCT	*Hydrochlorthiazide*
HDL	*High Density Lipoprotein*
IDF	*International Diabetes Federation*
IIEF	*International Index of Erectile Function*
IMA	Infark Miokard Akut
IMT	Indeks Massa Tubuh
ISK	Infeksi Saluran Kemih
KAD	Keto Asidosis Diabetik
LDL	*Low Density Lipoprotein*

LED	Laju Endap Darah
MUFA	*Mono Unsaturated Fatty Acid*
OAH	Obat Anti Hipertensi
OHO	Obat Hipoglikemik Oral
PCOS	*Polycystic Ovary Syndrome*
PERKENI	Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
PERSADIA	Persatuan Diabetes Indonesia
PGDM	Pemantauan Glukosa Darah Mandiri
PJK	Penyakit Jantung Koroner
PUFA	*Poly Unsaturated Fatty Acid*
TB	Tinggi Badan
TD	Tekanan Darah
TGT	Toleransi Glukosa Terganggu
TTGO	Tes Toleransi Glukosa Oral
WHO	*World Health Organization*

Daftar Isi

I. PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Hiperglikemia adalah suatu kondisi medik berupa peningkatan kadar glukosa dalam darah melebihi batas normal. Hiperglikemia merupakan salah satu tanda khas penyakit diabetes mellitus (DM), meskipun juga mungkin didapatkan pada beberapa keadaan yang lain. Saat ini penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi DM tipe-2 di berbagai penjuru dunia. Badan Kesehatan Dunia (WHO) memprediksi adanya peningkatan jumlah penyandang DM yang menjadi salah satu ancaman kesehatan global. Pada buku pedoman ini, hiperglikemia yang dibahas adalah yang terkait dengan DM tipe-2. WHO memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Laporan ini menunjukkan adanya peningkatan jumlah penyandang DM sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2035. Sedangkan *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi adanya kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035.

Berdasarkan data Badan Pusat Statistik Indonesia tahun 2003, diperkirakan penduduk Indonesia yang berusia diatas 20 tahun sebanyak 133 juta jiwa. Dengan mengacu pada pola pertambahan penduduk, maka diperkirakan pada tahun 2030 nanti akan ada 194 juta penduduk yang berusia diatas 20 tahun.

Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 oleh Departemen Kesehatan, menunjukkan bahwa rata-rata prevalensi DM di daerah urban untuk usia di atas 15 tahun sebesar 5,7%. Prevalensi terkecil terdapat di Propinsi Papua sebesar 1,7%, dan terbesar di Propinsi Maluku Utara dan Kalimantan Barat yang mencapai 11,1%. Sedangkan prevalensi toleransi glukosa terganggu (TGT), berkisar antara 4,0% di Propinsi Jambi sampai 21,8% di Propinsi Papua Barat dengan rerata sebesar 10.2%

Data-data diatas menunjukkan bahwa jumlah penyandang DM di Indonesia sangat besar. Dengan kemungkinan terjadi peningkatan jumlah penyandang DM di masa mendatang akan menjadi beban yang sangat berat untuk dapat ditangani sendiri oleh dokter spesialis/subspesialis atau bahkan oleh semua tenaga kesehatan yang ada.

Penyakit DM sangat berpengaruh terhadap kualitas sumber daya manusia dan berdampak pada peningkatan biaya kesehatan yang cukup besar. Oleh karenanya semua pihak, baik masyarakat maupun pemerintah, seharusnya ikut serta secara aktif dalam usaha penangglukosangan DM, khususnya dalam upaya pencegahan.

Peran dokter umum sebagai ujung tombak di pelayanan kesehatan primer menjadi sangat penting. Kasus DM sederhana tanpa penyulit dapat dikelola dengan tuntas oleh dokter umum di pelayanan kesehatan primer. Penyandang DM dengan kadar glukosa darah yang sulit dikendalikan atau yang berpotensi mengalami penyulit DM perlu secara periodik dikonsultasikan kepada dokter spesialis penyakit dalam atau dokter spesialis penyakit dalam konsultan endokrin metabolik dan diabetes di tingkat pelayanan kesehatan yang lebih tinggi di rumah sakit rujukan. Pasien dapat dikirim kembali kepada dokter pelayanan primer setelah penanganan di rumah sakit rujukan selesai.

DM merupakan penyakit menahun yang akan disandang seumur hidup. Pengelolaan penyakit ini memerlukan peran serta dokter, perawat, ahli gizi, dan tenaga kesehatan lain. Pasien dan keluarga juga mempunyai peran yang penting, sehingga perlu mendapatkan edukasi untuk memberikan pemahaman mengenai perjalanan penyakit, pencegahan, penyulit, dan penatalaksanaan DM. Pemahaman yang baik akan sangat membantu meningkatkan keikutsertaan keluarga dalam upaya penatalaksanaan DM guna mencapai hasil yang lebih baik. Keberadaan organisasi profesi seperti PERKENI dan IDAI, serta perkumpulam pemerhati DM yang lain seperti PERSADIA, PEDI, dan yang lain menjadi sangat dibutuhkan. Organisasi profesi dapat meningkatkan kemampuan tenaga profesi kesehatan dalam penatalaksanaan DM dan perkumpulan yang lain dapat membantu meningkatkan

pengetahuan penyandang DM tentang penyakitnya dan meningkatkan peran aktif mereka untuk ikut serta dalam pengelolaan dan pengendalian DM.

Saat ini diperlukan standar pelayanan untuk penanganan hiperglikemia terutama bagi penyandang DM guna mendapatkan hasil pengelolaan yang tepat guna dan berhasil guna, serta dapat menekan angka kejadian penyulit DM. Penyempurnaan dan revisi standar pelayanan harus selalu dilakukan secara berkala dan disesuaikan dengan kemajuan ilmu mutakhir yang berbasis bukti, sehingga dapat diperoleh manfaat yang sebesar-besarnya bagi penyandang DM.

I.2 Permasalahan

Jumlah penduduk Indonesia saat ini diperkirakan mencapai 240 juta. Menurut data RISKESDAS 2007, prevalensi nasional DM di Indonesia untuk usia di atas 15 tahun sebesar 5,7%. Berdasar data IDF 2014, saat ini diperkiraan 9,1 juta orang penduduk didiagnosis sebagai penyandang DM. Dengan angka tersebut Indonesia menempati peringkat ke-5 di dunia, atau naik dua peringkat dibandingkan data IDF tahun 2013 yang menempati peringkat ke-7 di dunia dengan 7,6 juta orang penyandang DM.

Masalah yang dihadapi Indonesia antara lain belum semua penyandang DM mendapatkan akses ke pusat pelayanan kesehatan secara memadai. Demikian juga ketersedian obat hipoglikemik oral maupun injeksi pada layanan primer (Puskesmas) serta keterbatasan sarana/prasarana di beberapa pusat pelayanan kesehatan. Demikian juga kemampuan petugas kesehatan yang belum optimal dalam penanganan kasus-kasus DM, baik dalam aspek preventif, promotif, kuratif, dan rehabilitatif.

I.3 Tujuan

Konsensus ini dibuat dengan tujuan untuk memberikan rekomendasi yang berbasis bukti tentang pengelolaan DM tipe-2.

I.4 Sasaran

Dokter yang memiliki kewenangan klinis sesuai dengan tingkat kompetensinya.

I.5 Metodologi

I.5.1 Penelusuran Kepustakaan

Pedoman ini menggunakan sumber pustaka dari berbagai jurnal, termasuk jurnal elektronik seperti MedScape, PubMed, dll dengan menggunakan kata kunci penelusuran: *Diabetes Care, Treatment of Diabetes.* Penyusunan buku pedoman juga menggunakan konsensus dari ADA (American Diabetes Association), IDF (International Diabetes Federation), AACE (American Association of Clinical Endocrinologist) dan NICE (National Institute for Health and Clinical Excellent) sebagai rujukan.

I.5.2 Penilaian – Telaah Kritis Pustaka

Setiap bukti yang diperoleh telah dilakukan telaah kritis. Pada kasus tertentu melibatkan berbagai disiplin ilmu yang terkait, di antaranya spesialis anak, orthopedi, bedah vaskular, rehabilitas medik, mata, urologi, kardiologi, ginjal, farmasi, patologi klinik, radiologi, dan lain lain sehingga dapat dilakukan pendekatan yang multidisiplin

I.5.3 Peringkat Bukti untuk Rekomendasi Praktik Klinis

Tabel 2. *Peringkat bukti untuk rekomendasi praktik klinis*

Peringkat Bukti	Penjelasan
A	Bukti jelas yang didapatkan dari generalisasi percobaan klinis terandomisasi yang cukup mendukung dan dilakukan dengan baik, antara lain: 1. Bukti yang didapatkan dari percobaan multisenter yang dilakukan dengan baik. 2. Bukti yang didapatkan dari meta-analisis yang menggabungkan peringkat kualitas pada analisis. Penarikan bukti noneksperimental, yaitu *"All or None"* dengan aturan yang dikembangkan oleh pusat *Evidence-Based Medicine* di Universitas Oxford. Bukti pendukung yang didapatkan dari percobaan terandomisasi yang cukup mendukung dan dilakukan dengan baik, antara lain: 1. Bukti yang didapatkan dari percobaan yang dilakukan dengan baik pada satu atau lebih institusi. 2. Bukti yang didapatkan dari meta-analisis yang menggabungkan peringkat kualitas pada analisis.
B	Bukti pendukung yang didapatkan dari studi kohort yang dilakukan dengan baik. 1. Bukti yang didapatkan dari studi kohort prospektif yang dilakukan dengan baik atau registri. 2. Bukti yang didapatkan dari meta-analisis yang dilakukan dengan baik pada studi kohort. Bukti pendukung yang didapatkan dari studi kasus kontrol yang dilakukan dengan baik.
C	Bukti pendukung yang didapatkan dari kontrol yang buruk atau studi yang tidak terkontrol. 1. Bukti yang didapatkan dari percobaan klinis terandomisasi dengan satu atau lebih kesalahan major atau tiga atau lebih kesalahan minor pada metodologi yang dapat membuat hasil tidak berlaku. 2. Bukti yang didapatkan dari studi observasional dengan potensial bias yang tinggi (seperti *case series* dengan perbandingan *historical controls*). 3. Bukti yang didapatkan dari *case series* atau *case reports*. Bukti yang bertentangan dengan berat bukti yang mendukung rekomendasi.
E	Konsensus ahli atau pengalaman klinis.

Indonesia sampai saat ini belum menetapkan derajat rekomendasi berdasarkan bukti penelitian sendiri, oleh sebab itu, derajat rekomendasi yang akan digunakan pada pedoman ini mengacu dari ADA 2015.

II. Definisi, Patogenesis, Klasifikasi

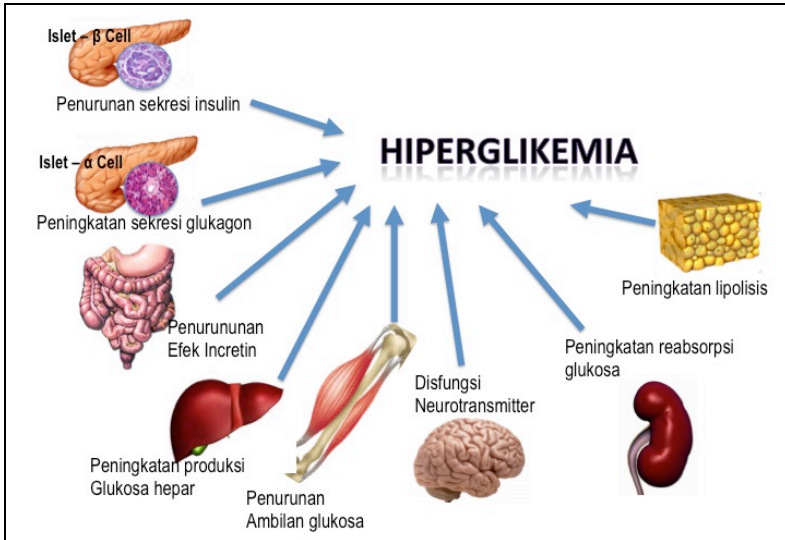
II.1 Definisi

DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya.

II.2 Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2

Resistensi insulin pada otot dan liver serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe-2 Belakangan diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat daripada yang diperkirakan sebelumnya. Selain otot, liver dan sel beta, organ lain seperti: jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi incretin), sel alpha pancreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), kesemuanya ikut berperan dalam menimbulkan terjadinya gangguan toleransi glukosa pada DM tipe-2. Delapan organ penting dalam gangguan toleransi glukosa ini (*ominous octet*) penting dipahami karena dasar patofisiologi ini memberikan konsep tentang:

1. Pengobatan harus ditujukan guna memperbaiki gangguan patogenesis, bukan hanya untuk menurunkan HbA1c saja
2. Pengobatan kombinasi yang diperlukan harus didasari atas kinerja obat pada gangguan multipel dari patofisiologi DM tipe 2.
3. Pengobatan harus dimulai sedini mungkin untuk mencegah atau memperlambat progresivitas kegagalan sel beta yang sudah terjadi pada penyandang gangguan toleransi glukosa.

DeFronzo pada tahun 2009 menyampaikan, bahwa tidak hanya otot, liver dan sel beta pankreas saja yang berperan sentral dalam patogenesis penderita DM tipe-2 tetapi terdapat organ lain yang berperan yang disebutnya sebagai the *ominous octet* (gambar-1)

Gambar-1. The ominous octet, delapan organ yang berperan dalam patogenesis hiperglikemia pada DM tipe 2
(Ralph A. DeFronzo. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes. 2009; 58: 773-795)

Secara garis besar patogenesis DM tipe-2 disebabkan oleh delapan hal (omnious octet) berikut :

1. Kegagalan sel beta pancreas:
   Pada saat diagnosis DM tipe-2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Obat anti diabetik yang bekerja melalui jalur ini adalah sulfonilurea, meglitinid, GLP-1 agonis dan DPP-4 inhibitor.

2. Liver:
   Pada penderita DM tipe-2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu gluconeogenesis sehingga produksi glukosa dalam

keadaan basal oleh liver (HGP=*hepatic glucose production*) meningkat. Obat yang bekerja melalui jalur ini adalah metformin, yang menekan proses gluconeogenesis.

3. Otot:
   Pada penderita DM tipe-2 didapatkan gangguan kinerja insulin yang multiple di intramioselular, akibat gangguan fosforilasi tirosin sehingga timbul gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa. Obat yang bekerja di jalur ini adalah metformin, dan tiazolidindion.

4. Sel lemak:
   Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolysis dan kadar asam lemak bebas (FFA=*Free Fatty Acid*) dalam plasma. Penigkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di liver dan otot. FFA juga akan mengganggu sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai lipotoxocity. Obat yang bekerja dijalur ini adalah tiazolidindion.

5. Usus:
   Glukosa yang ditelan memicu respon insulin jauh lebih besar dibanding kalau diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek incretin ini diperankan oleh 2 hormon GLP-1 (glucagon-like polypeptide-1) dan GIP (glucose-dependent insulinotrophic polypeptide atau disebut juga gastric inhibitory polypeptide). Pada penderita DM tipe-2 didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap GIP. Disamping hal tersebut incretin segera dipecah oleh keberadaan ensim *DPP-4*, sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit. Obat yang bekerja menghambat kinerja *DPP-4* adalah kelompok DPP-4 inhibitor.
   Saluran pencernaan juga mempunyai peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja ensim alfa-glukosidase yang memecah polisakarida menjadi monosakarida yang kemudian diserap oleh usus dan berakibat meningkatkan glukosa darah

setelah makan. Obat yang bekerja untuk menghambat kinerja ensim alfa-glukosidase adalah akarbosa.

6. Sel Alpha Pancreas:

   Sel-α pancreas merupakan organ ke-6 yang berperan dalam hiperglikemia dan sudah diketahui sejak 1970. Sel-α berfungsi dalam sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan HGP dalam keadaan basal meningkat secara signifikan dibanding individu yang normal. Obat yang menghambat sekresi glukagon atau menghambat reseptor glukagon meliputi GLP-1 agonis, DPP-4 inhibitor dan amylin.

7. Ginjal:

   Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam pathogenesis DM tipe-2. Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. Sembilan puluh persen dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran SGLT-2 (Sodium Glucose co-Transporter) pada bagian *convulated* tubulus proksimal. Sedang 10% sisanya akan di absorbsi melalui peran SGLT-1 pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urine. Pada penderita DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat penyerapan kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urine. Obat yang bekerja di jalur ini adalah SGLT-2 inhibitor. Dapaglifozin adalah salah satu contoh obatnya.

8. Otak:

   Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obes baik yang DM maupun non-DM, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada golongan ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak. Obat yang bekerja di jalur Ini adalah GLP-1 agonis, amylin dan bromokriptin.

II.3 Klasifikasi

Klasifikasi DM dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi etiologis DM

Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut ▪ Autoimun ▪ Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
Tipe lain	▪ Defek genetik fungsi sel beta ▪ Defek genetik kerja insulin ▪ Penyakit eksokrin pankreas ▪ Endokrinopati ▪ Karena obat atau zat kimia ▪ Infeksi ▪ Sebab imunologi yang jarang ▪ Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM
Diabetes mellitus gestasional	

III. Pengelolaan Diabetes Melitus Tipe 2

III.1 Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria.

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti:

- Keluhan klasik DM: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.

Tabel 3.KriteriaDiagnosis DM

Kriteria
Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.**(B)**
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥200 mg/dl 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. **(B)**
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥200 mg/dl dengan keluhan klasik.
Atau
Pemeriksaan HbA1c ≥6,5% dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standarization Program* (NGSP). **(B)**

Catatan: Saat ini tidak semua laboratorium di Indonesia memenuhi standard NGSP, sehingga harus hati-hati dalam membuat interpretasi terhadap hasil pemeriksaan HbA1c. Pada kondisi tertentu seperti: anemia, hemoglobinopati, riwayat transfusi darah 2-3 bulan terakhir, kondisi-kondisi yang mempengaruhi umur eritrosit dan gangguan fungsi ginjal maka HbA1c tidak dapat dipakai sebagai alat diagnosis maupun evaluasi.

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi: toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT).

- Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dl dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2-jam <140 mg/dl;
- Toleransi Glukosa Terganggu (TGT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 -jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dl dan glukosa plasma puasa <100 mg/dl
- Bersama-sama didapatkan GDPT dan TGT
- Diagnosis prediabetes dapat juga ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7-6,4%.

Tabel 4. Kadar tes laboratorium darah untuk diagnosis daibetes dan prediabetes.

	HbA1c (%)	**Glukosa darah puasa (mg/dL)**	**Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)**
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126 mg/dL	≥ 200 mg/dL
Prediabetes	5,7-6,4	100-125	140-199
Normal	< 5,7	< 100	< 140

Tabel 5.Cara pelaksanaan TTGO (WHO, 1994):

1. Tiga hari sebelum pemeriksaan, pasien tetap makan (dengan karbohidrat yang cukup) dan melakukan kegiatan jasmani seperti kebiasaan sehari-hari.
2. Berpuasa paling sedikit 8 jam (mulai malam hari) sebelum pemeriksaan, minum air putih tanpa glukosa tetap diperbolehkan .
3. Dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa.
4. Diberikan glukosa 75 gram (orang dewasa), atau 1,75 gram/kgBB (anak-anak), dilarutkan dalam air 250 mL dan diminum dalam waktu 5 menit.
5. Berpuasa kembali sampai pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan 2 jam setelah minum larutan glukosa selesai.
6. Dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah 2 (dua) jam sesudah beban glukosa.
7. Selama proses pemeriksaan, subjek yang diperiksa tetap istirahat dan tidak merokok.

Pemeriksaan Penyaring dilakukan untuk menegakkan diagnosis Diabetes Melitus Tipe-2 (DMT2) dan prediabetes pada kelompok risiko tinggi yang tidak menunjukkan gejala klasik DM **(B)** yaitu:

1. Kelompok dengan berat badan lebih (Indeks Massa Tubuh [IMT] ≥23 kg/m^2) yang disertai dengan satu atau lebih faktor risiko sebagai berikut:
   a. Aktivitas fisik yang kurang.
   b. *First-degree relative* DM (terdapat faktor keturunan DM dalam keluarga).
   c. Kelompok ras/etnis tertentu.
   d. Perempuan yang memiliki riwayat melahirkan bayi dengan BBL >4 kg atau mempunyai riwayat diabetes melitus gestasional (DMG).
   e. Hipertensi (≥140/90 mmHg atau sedang mendapat terapi untuk hipertensi).
   f. HDL <35 mg/dL dan atau trigliserida >250 mg/dL.
   g. Wanita dengan sindrom polikistik ovarium.
   h. Riwayat prediabetes.
   i. Obesitas berat, akantosis nigrikans.
   j. Riwayat penyakit kardiovaskular.
2. Usia >45 tahun tanpa faktor risiko di atas.
   Catatan:
   Kelompok risiko tinggi dengan hasil pemeriksaan glukosa plasma normal sebaiknya diulang setiap 3 tahun **(E)**, kecuali pada kelompok prediabetes pemeriksaan diulang tiap 1 tahun **(E)**.

Pada keadaan yang tidak memungkinkan dan tidak tersedia fasilitas pemeriksaan TTGO, maka pemeriksaan penyaring dengan mengunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler, diperbolehkan untuk patokan diagnosis DM. Dalam hal ini harus diperhatikan adanya perbedaan hasil pemeriksaan glukosa darah plasma vena dan glukosa darah kapiler seperti pada tabel-6 di bawah ini.

Tabel-6. Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan penyaring dan diagnosis DM (mg/dl)

		Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dl)	Plasma vena	<100	100-199	≥ 200
	Darah kapiler	<90	90-199	≥ 200
Kadar glukosa darah puasa (mg/dl)	Plasma vena	<100	100-125	≥126
	Darah kapiler	<90	90-99	≥100

III.2 Penatalaksanaan Diabetes Mellitus

Tujuan penatalaksanaan secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes. Tujuan penatalaksanaan meliputi :

1. Tujuan jangka pendek: menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi risiko komplikasi akut.
2. Tujuan jangka panjang: mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati dan makroangiopati.
3. Tujuan akhir pengelolaan adalah turunnya morbiditas dan mortalitas DM.

Untuk mencapai tujuan tersebut perlu dilakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid, melalui pengelolaan pasien secara komprehensif.

III.2.1 Langkah-langkah Penatalaksanaan Umum

Perlu dilakukan evaluasi medis yang lengkap pada pertemuan pertama, yang meliputi:

1. Riwayat Penyakit
   - Usia dan karakteristik saat onset diabetes.
   - Pola makan, status nutrisi, status aktifitas fisik, dan riwayat perubahan berat badan.
   - Riwayat tumbuh kembang pada pasien anak/dewasa muda.
   - Pengobatan yang pernah diperoleh sebelumnya secara lengkap, termasuk terapi gizi medis dan

penyuluhan yang telah diperoleh tentang perawatan DM secara mandiri.

- Pengobatan yang sedang dijalani, termasuk obat yang digunakan, perencanaan makan dan program latihan jasmani.
- Riwayat komplikasi akut (ketoasidosis diabetik, hiperosmolar hiperglikemia, hipoglikemia).
- Riwayat infeksi sebelumnya, terutama infeksi kulit, gigi, dan traktus urogenital.
- Gejala dan riwayat pengobatan komplikasi kronik pada ginjal, mata, jantung dan pembuluh darah, kaki, saluran pencernaan, dll.
- Pengobatan lain yang mungkin berpengaruh terhadap glukosa darah.
- Faktor risiko: merokok, hipertensi, riwayat penyakit jantung koroner, obesitas, dan riwayat penyakit keluarga (termasuk penyakit DM dan endokrin lain).
- Riwayat penyakit dan pengobatan di luar DM.
- Karakteristik budaya, psikososial, pendidikan, dan status ekonomi.

2. Pemeriksaan Fisik
   - Pengukuran tinggi dan berat badan.
   - Pengukuran tekanan darah, termasuk pengukuran tekanan darah dalam posisi berdiri untuk mencari kemungkinan adanya hipotensi ortostatik.
   - Pemeriksaan funduskopi.
   - Pemeriksaan rongga mulut dan kelenjar tiroid.
   - Pemeriksaan jantung.
   - Evaluasi nadi baik secara palpasi maupun dengan stetoskop.
   - Pemeriksaan kaki secara komprehensif (evaluasi kelainan vaskular, neuropati, dan adanya deformitas).
   - Pemeriksaan kulit (akantosis nigrikans, bekas luka, hiperpigmentasi, *necrobiosis diabeticorum*, kulit kering, dan bekas lokasi penyuntikan insulin).
   - Tanda-tanda penyakit lain yang dapat menimbulkan DM tipe lain.

3. Evaluasi Laboratorium
    - Pemeriksaan kadar glukosa darah puasa dan 2jam setelah TTGO.
    - Pemeriksaan kadar HbA1c
4. Penapisan Komplikasi

    Penapisan komplikasi harus dilakukan pada setiap penderita yang baru terdiagnosis DMT2 melalui pemeriksaan:
    - Profil lipid pada keadaan puasa: kolesterol total, *High Density Lipoprotein* (HDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan trigliserida.
    - Tes fungsi hati
    - Tes fungsi ginjal: Kreatinin serum dan estimasi-GFR
    - Tes urin rutin
    - Albumin urin kuantitatif
    - Rasio albumin-kreatinin sewaktu.
    - Elektrokardiogram.
    - Foto Rontgen thoraks (bila ada indikasi: TBC, penyakit jantung kongestif).
    - Pemeriksaan kaki secara komprehensif.

    Penapisan komplikasi dilakukan di Pelayanan Kesehatan Primer. Bila fasilitas belum tersedia, penderita dirujuk ke Pelayanan Kesehatan Sekunder dan/atau Tersier.

III.2.2 Langkah-langkah Penatalaksanaan Khusus

Penatalaksanaan DM dimulai dengan menerapkan pola hidup sehat (terapi nutrisi medis dan aktivitas fisik) bersamaan dengan intervensi farmakologis dengan obat anti hiperglikemia secara oral dan/atau suntikan. Obat anti hiperglikemia oral dapat diberikan sebagai terapi tunggal atau kombinasi. Pada keadaan emergensi dengan dekompensasi metabolik berat, misalnya: ketoasidosis, stres berat, berat badan yang menurun dengan cepat, atau adanya ketonuria, harus segera dirujuk ke Pelayanan Kesehatan Sekunder atau Tersier.

Pengetahuan tentang pemantauan mandiri, tanda dan gejala hipoglikemia dan cara mengatasinya harus diberikan kepada pasien. Pengetahuan tentang pemantauan mandiri tersebut dapat dilakukan setelah mendapat pelatihan khusus.

III.2.2.1 Edukasi

Edukasi dengan tujuan promosi hidup sehat, perlu selalu dilakukan sebagai bagian dari upaya pencegahan dan merupakan bagian yang sangat penting dari pengelolaan DM secara holistik **(B)**. Materi edukasi terdiri dari materi edukasi tingkat awal dan materi edukasi tingkat lanjutan.

a. Materi edukasi pada tingkat awal dilaksanakan di Pelayanan Kesehatan Primer yang meliputi:
   - Materi tentang perjalanan penyakit DM.
   - Makna dan perlunya pengendalian dan pemantauan DM secara berkelanjutan.
   - Penyulit DM dan risikonya.
   - Intervensi non-farmakologis dan farmakologis serta target pengobatan.
   - Interaksi antara asupan makanan, aktivitas fisik, dan obat antihiperglikemia oral atau insulin serta obat-obatan lain.
   - Cara pemantauan glukosa darah dan pemahaman hasil glukosa darah atau urin mandiri (hanya jika pemantauan glukosa darah mandiri tidak tersedia).
   - Mengenal gejala dan penanganan awal hipoglikemia.
   - Pentingnya latihan jasmani yang teratur.
   - Pentingnya perawatan kaki.
   - Cara mempergunakan fasilitas perawatan kesehatan **(B)**.

b. Materi edukasi pada tingkat lanjut dilaksanakan di Pelayanan Kesehatan Sekunder dan / atau Tersier, yang meliputi:
   - Mengenal dan mencegah penyulit akut DM.
   - Pengetahuan mengenai penyulit menahun DM.
   - Penatalaksanaan DM selama menderita penyakit lain.
   - Rencana untuk kegiatan khusus (contoh: olahraga prestasi).
   - Kondisi khusus yang dihadapi (contoh: hamil, puasa, hari-hari sakit).
   - Hasil penelitian dan pengetahuan masa kini dan teknologi mutakhir tentang DM.
   - Pemeliharaan/perawatan kaki. Elemen perawatan kaki dapat dilihat pada tabel-7.

Tabel 7. Elemen edukasi perawatan kaki

Edukasi perawatan kaki diberikan secara rinci pada semua orang dengan ulkus maupun neuropati perifer atau *peripheral arterial disease* (PAD)
1. Tidak boleh berjalan tanpa alas kaki, termasuk di pasir dan di air. 2. Periksa kaki setiap hari, dan dilaporkan pada dokter apabila kulit terkelupas, kemerahan, atau luka. 3. Periksa alas kaki dari benda asing sebelum memakainya. 4. Selalu menjaga kaki dalam keadaan bersih, tidak basah, dan mengoleskan krim pelembab pada kulit kaki yang kering. 5. Potong kuku secara teratur. 6. Keringkan kaki dan sela-sela jari kaki secara teratur setelah dari kamar mandi. 7. Gunakan kaos kaki dari bahan katun yang tidak menyebabkan lipatan pada ujung-ujung jari kaki. 8. Kalau ada kalus atau mata ikan, tipiskan secara teratur. 9. Jika sudah ada kelainan bentuk kaki, gunakan alas kaki yang dibuat khusus. 10. Sepatu tidak boleh terlalu sempit atau longgar, jangan gunakan hak tinggi. 11. Hindari penggunaan bantal atau botol berisi air panas/batu untuk menghangatkan kaki.

Perilaku hidup sehat bagi penyandang Diabetes Melitus adalah memenuhi anjuran:

- Mengikuti pola makan sehat.
- Meningkatkan kegiatan jasmani dan latihan jasmani yang teratur
- Menggunakan obat DM dan obat lainya pada keadaan khusus secara aman dan teratur.
- Melakukan Pemantauan Glukosa Darah Mandiri (PGDM) dan memanfaatkan hasil pemantauan untuk menilai keberhasilan pengobatan.
- Melakukan perawatan kaki secara berkala.
- Memiliki kemampuan untuk mengenal dan menghadapi keadaan sakit akut dengan tepat.
- Mempunyai keterampilan mengatasi masalah yang sederhana, dan mau bergabung dengan kelompok penyandang diabetes serta mengajak keluarga untuk mengerti pengelolaan penyandang DM.
- Mampu memanfaatkan fasilitas pelayanan kesehatan yang ada.

Prinsip yang perlu diperhatikan pada proses edukasi DM adalah:

- Memberikan dukungan dan nasehat yang positif serta hindari terjadinya kecemasan.
- Memberikan informasi secara bertahap, dimulai dengan hal-hal yang sederhana dan dengan cara yang mudah dimengerti.
- Melakukan pendekatan untuk mengatasi masalah dengan melakukan simulasi.
- Mendiskusikan program pengobatan secara terbuka, perhatikan keinginan pasien. Berikan penjelasan secara sederhana dan lengkap tentang program pengobatan yang diperlukan oleh pasien dan diskusikan hasil pemeriksaan laboratorium.
- Melakukan kompromi dan negosiasi agar tujuan pengobatan dapat diterima.

- Memberikan motivasi dengan memberikan penghargaan.
- Melibatkan keluarga/pendamping dalam proses edukasi.
- Perhatikan kondisi jasmani dan psikologis serta tingkat pendidikan pasien dan keluarganya.
- Gunakan alat bantu audio visual.

III.2.2.2 Terapi Nutrisi Medis (TNM)

TNM merupakan bagian penting dari penatalaksanaan DMT2 secara komprehensif**(A)**. Kunci keberhasilannya adalah keterlibatan secara menyeluruh dari anggota tim (dokter, ahli gizi, petugas kesehatan yang lain serta pasien dan keluarganya). Guna mencapai sasaran terapi TNM sebaiknya diberikan sesuai dengan kebutuhan setiap penyandang DM **(A)**.

Prinsip pengaturan makan pada penyandang DM hampir sama dengan anjuran makan untuk masyarakat umum, yaitu makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi masing-masing individu. Penyandang DM perlu diberikan penekanan mengenai pentingnya keteraturan jadwal makan, jenis dan jumlah kandungan kalori, terutama pada mereka yang menggunakan obat yang meningkatkan sekresi insulin atau terapi insulin itu sendiri.

A. Komposisi Makanan yang Dianjurkan terdiri dari:

- **Karbohidrat**
  - Karbohidrat yang dianjurkan sebesar 45-65% total asupan energi. Terutama karbohidrat yang berserat tinggi.
  - Pembatasan karbohidrat total <130 g/hari tidak dianjurkan.

- Glukosa dalam bumbu diperbolehkan sehingga penyandang diabetes dapat makan sama dengan makanan keluarga yang lain.
- Sukrosa tidak boleh lebih dari 5% total asupan energi.
- Pemanis alternatif dapat digunakan sebagai pengganti glukosa, asal tidak melebihi batas aman konsumsi harian (*Accepted Daily Intake*/ADI).
- Dianjurkan makan tiga kali sehari dan bila perlu dapat diberikan makanan selingan seperti buah atau makanan lain sebagai bagian dari kebutuhan kalori sehari.

- **Lemak**
  - Asupan lemak dianjurkan sekitar 20-25% kebutuhan kalori, dan tidak diperkenankan melebihi 30% total asupan energi.
  - Komposisi yang dianjurkan:
    - ◊ lemak jenuh < 7 % kebutuhan kalori.[4]
    - ◊ lemak tidak jenuh ganda < 10 %.
    - ◊ selebihnya dari lemak tidak jenuh tunggal.
  - Bahan makanan yang perlu dibatasi adalah yang banyak mengandung lemak jenuh dan lemak trans antara lain: daging berlemak dan susu *fullcream.*
  - Konsumsi kolesterol dianjurkan < 200 mg/hari.

- **Protein**
  - Kebutuhan protein sebesar 10 – 20% total asupan energi.

- Sumber protein yang baik adalah ikan, udang, cumi, daging tanpa lemak, ayam tanpa kulit, produk susu rendah lemak, kacang-kacangan, tahu dan tempe.
- Pada pasien dengan nefropati diabetik perlu penurunan asupan protein menjadi 0,8 g/kg BB perhari atau 10% dari kebutuhan energi, dengan 65% diantaranya bernilai biologik tinggi. Kecuali pada penderita DM yang sudah menjalani hemodialisis asupan protein menjadi 1-1,2 g/kg BB perhari.

- **Natrium**
  - Anjuran asupan natrium untuk penyandang DM sama dengan orang sehat yaitu <2300 mg perhari**(B)**.
  - Penyandang DM yang juga menderita hipertensi perlu dilakukan pengurangan natrium secara individual**(B).**
  - Sumber natrium antara lain adalah garam dapur, vetsin, soda, dan bahan pengawet seperti natrium benzoat dan natrium nitrit.

- **Serat**
  - Penyandang DM dianjurkan mengonsumsi serat dari kacang-kacangan, buah dan sayuran serta sumber karbohidrat yang tinggi serat.
  - Anjuran konsumsi serat adalah 20-35 gram/hari yang berasal dari berbagai sumber bahan makanan.

- **Pemanis Alternatif**
  - Pemanis alternatif aman digunakan sepanjang tidak melebihi batas aman (*Accepted Daily Intake*/ADI).

- Pemanis alternatif dikelompokkan menjadi pemanis berkalori dan pemanis tak berkalori.
- Pemanis berkalori perlu diperhitungkan kandungan kalorinya sebagai bagian dari kebutuhan kalori, seperti glukosa alkohol dan fruktosa.
- Glukosa alkohol antara lain *isomalt, lactitol, maltitol, mannitol, sorbitol* dan *xylitol*.
- Fruktosa tidak dianjurkan digunakan pada penyandang DM karena dapat meningkatkan kadar LDL, namun tidak ada alasan menghindari makanan seperti buah dan sayuran yang mengandung fruktosa alami.
- Pemanis tak berkalori termasuk: aspartam, sakarin, acesulfame potassium, sukralose, neotame.

B. Kebutuhan Kalori

Ada beberapa cara untuk menentukan jumlah kalori yang dibutuhkan penyandang DM, antara lain dengan memperhitungkan kebutuhan kalori basal yang besarnya 25-30 kal/kgBB ideal. Jumlah kebutuhan tersebut ditambah atau dikurangi bergantung pada beberapa faktor yaitu: jenis kelamin, umur, aktivitas, berat badan, dan lain-lain. Beberapa cara perhitungan berat badan ideal adalah sebagai berikut:

- Perhitungan berat badan ideal (BBI) menggunakan rumus Broca yang dimodifikasi:
  - Berat badan ideal =
    90% x (TB dalam cm - 100) x 1 kg.
  - Bagi pria dengan tinggi badan di bawah 160 cm dan wanita di bawah 150 cm, rumus dimodifikasi menjadi:
    Berat badan ideal (BBI) =

(TB dalam cm - 100) x 1 kg.
BB Normal: BB ideal ± 10 %
Kurus: kurang dari BBI - 10 %
Gemuk: lebih dari BBI + 10 %

- Perhitungan berat badan ideal menurut Indeks Massa Tubuh (IMT).
  Indeks massa tubuh dapat dihitung dengan rumus:
  IMT = BB(kg)/TB(m^2)
  Klasifikasi IMT*
  - BB Kurang <18,5
  - BB Normal 18,5-22,9
  - BB Lebih ≥23,0
    - ◊ Dengan risiko 23,0-24,9
    - ◊ Obes I 25,0-29,9
    - ◊ Obes II ≥30

**) WHO WPR/IASO/IOTF dalam The Asia-Pacific Perspective:Redefining Obesity and its Treatment.*

Faktor-faktor yang menentukan kebutuhan kalori antara lain:

- **Jenis Kelamin**
  Kebutuhan kalori basal perhari untukperempuan sebesar 25 kal/kgBB sedangkan untuk pria sebesar 30 kal/kgBB.
- **Umur**
  - Pasien usia diatas 40 tahun, kebutuhan kalori dikurangi 5% untuk setiap dekade antara 40 dan 59 tahun.
  - Pasien usia diantara 60 dan 69 tahun, dikurangi 10%.
  - Pasien usia diatas usia 70 tahun, dikurangi 20%.
- **Aktivitas Fisik atau Pekerjaan**
  - Kebutuhan kalori dapat ditambah sesuai dengan intensitas aktivitas fisik.

- Penambahan sejumlah 10% dari kebutuhan basal diberikan pada keadaan istirahat.
- Penambahan sejumlah 20% pada pasien dengan aktivitas ringan: pegawai kantor, guru, ibu rumah tangga.
- Penambahan sejumlah 30% pada aktivitas sedang: pegawai industri ringan, mahasiswa, militer yang sedang tidak perang.
- Penambahan sejumlah 40% pada aktivitas berat: petani, buruh, atlet, militer dalam keadaan latihan.
- Penambahan sejumlah 50% pada aktivitas sangat berat: tukang becak, tukang gali.

- **Stres Metabolik**
  - Penambahan 10-30% tergantung dari beratnya stress metabolik (sepsis, operasi, trauma).

- **Berat Badan**
  - Penyandang DM yang gemuk, kebutuhan kalori dikurangi sekitar 20-30% tergantung kepada tingkat kegemukan.
  - Penyandang DM kurus, kebutuhan kalori ditambah sekitar 20-30% sesuai dengan kebutuhan untuk meningkatkan BB.
  - Jumlah kalori yang diberikan paling sedikit 1000-1200 kal perhari untuk wanita dan 1200-1600 kal perhari untuk pria.

Secara umum, makanan siap saji dengan jumlah kalori yang terhitung dan komposisi tersebut di atas, dibagi dalam 3 porsi besar untuk makan pagi (20%), siang (30%), dan sore (25%), serta 2-3 porsi makanan ringan (10-15%) di antaranya. Tetapi pada kelompok tertentu perubahan jadwal, jumlah dan jenis makanan dilakukan sesuai dengan kebiasaan. Untuk penyandang DM yang mengidap penyakit lain, pola pengaturan makan disesuaikan dengan penyakit penyerta.

III.2.2.3 Jasmani

Latihan jasmani merupakan salah satu pilar dalam pengelolaan DMT2 apabila tidak disertai adanya nefropati. Kegiatan jasmani sehari-hari dan latihan jasmani dilakukan secara secara teratur sebanyak 3-5 kali perminggu selama sekitar 30-45 menit, dengan total 150 menit perminggu. Jeda antar latihan tidak lebih dari 2 hari berturut-turut **(A)**. Dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan glukosa darah sebelum latihan jasmani. Apabila kadar glukosa darah <100 mg/dL pasien harus mengkonsumsi karbohidrat terlebih dahulu dan bila >250 mg/dL dianjurkan untuk menunda latihan jasmani. Kegiatan sehari-hari atau aktivitas sehari-hari bukan termasuk dalam latihan jasmani meskipun dianjurkan untuk selalu aktif setiap hari. Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin, sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan jasmani yang dianjurkan berupa latihan jasmani yang bersifat aerobik dengan intensitas sedang (50-70% denyut jantung maksimal)**(A)** seperti: jalan cepat, bersepeda santai, *jogging*, dan berenang.

Denyut jantung maksimal dihitung dengan cara mengurangi angka 220 dengan usia pasien.

Pada penderita DM tanpa kontraindikasi (contoh: osteoartritis, hipertensi yang tidak terkontrol, retinopati, nefropati) dianjurkan juga melakukan *resistance training* (latihan beban) 2-3 kali/perminggu **(A)** sesuai dengan petunjuk dokter. Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kesegaran jasmani. Intensitas latihan jasmani pada penyandang DM yang relatif sehat bisa ditingkatkan, sedangkan pada penyandang DM yang disertai komplikasi intesitas latihan perlu dikurangi dan disesuaikan dengan masing-masing individu.

III.2.2.4 Terapi Farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan.

1. **Obat Antihiperglikemia Oral**

   Berdasarkan cara kerjanya, obat anti-hiperglikemia oral dibagi menjadi 5 golongan:

   a. Pemacu Sekresi Insulin (Insulin *Secretagogue*)

      - **Sulfonilurea**

        Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping utama adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Hati-hati menggunakan sulfonilurea pada pasien dengan risiko tinggi hipoglikemia (orang tua, gangguan faal hati, dan ginjal).

- **Glinid**

  Glinid merupakan obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu Repaglinid (derivat asam benzoat) dan Nateglinid (derivat fenilalanin). Obat ini diabsorbsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia post prandial. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia.

b. Peningkat Sensitivitas terhadap Insulin

- **Metformin**

  Metformin mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DMT2. Dosis Metformin diturunkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (GFR 30-60 ml/menit/1,73 m^2). Metformin tidak boleh diberikan pada beberapa keadaan sperti: GFR<30 mL/menit/1,73 m^2, adanya gangguan hati berat, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebro-vaskular, sepsis, renjatan, PPOK,gagal jantung [NYHA FC III-IV]). Efek samping yang mungkin berupa gangguan saluran pencernaan seperti halnya gejala dispepsia.

- **Tiazolidindion (TZD).**
  Tiazolidindion merupakan agonis dari *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR-gamma), suatu reseptor inti yang terdapat antara lain di sel otot, lemak, dan hati. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Tiazolidindion meningkatkan retensi cairan tubuh sehingga dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung (NYHA FC III-IV) karena dapat memperberat edema/retensi cairan. Hati-hati pada gangguan faal hati, dan bila diberikan perlu pemantauan faal hati secara berkala. Obat yang masuk dalam golongan ini adalah Pioglitazone.

c. Penghambat Absorpsi Glukosa di saluran pencernaan:

   Penghambat Alfa Glukosidase.
   Obat ini bekerja dengan memperlambat absorbsi glukosa dalam usus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan. Penghambat glukosidase alfa tidak digunakan pada keadaan: GFR≤30ml/min/1,73 m^2, gangguan faal hati yang berat, *irritable bowel syndrome*. Efek samping yang mungkin terjadi berupa *bloating* (penumpukan gas dalam usus) sehingga sering menimbulkan flatus. Guna mengurangi efek samping pada awalnya

diberikan dengan dosis kecil. Contoh obat golongan ini adalah Acarbose.

d. Penghambat DPP-IV (*Dipeptidyl Peptidase-IV*)
   Obat golongan penghambat DPP-IV menghambat kerja enzim DPP-IV sehingga GLP-1 (*Glucose Like Peptide-1*) tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif. Aktivitas GLP-1 untuk meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon bergantung kadar glukosa darah (*glucose dependent*). Contoh obat golongan ini adalah Sitagliptin dan Linagliptin.

e. Penghambat SGLT-2 (*Sodium Glucose Co-transporter 2*)
   Obat golongan penghambat SGLT-2 merupakan obat antidiabetes oral jenis baru yang menghambat penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal dengan cara menghambat kinerja transporter glukosa SGLT-2. Obat yang termasuk golongan ini antara lain: Canagliflozin, Empagliflozin, Dapagliflozin, Ipragliflozin. Dapagliflozin baru saja mendapat *approvable letter* dari Badan POM RI pada bulan Mei 2015.

Tabel 8. Profil obat antihiperglikemia oral yang tersedia di Indonesia

Golongan Obat	Cara Kerja Utama	Efek Samping Utama	PenurunanHbA1c
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik hipoglikemia	1,0-2,0%
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik hipoglikemia	0,5-1,5%
Metformin	Menekan produksi glukosa hati & menambah sensitifitas terhadap insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat	1,0-2,0%
Penghambat Alfa-Glukosidase	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulen, tinja lembek	0,5-0,8%
Tiazolidindion	Menambah sensitifitas terhadap insulin	Edema	0,5-1,4%
Penghambat DPP-IV	Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glukagon	Sebah, muntah	0,5-0,8%
Penghambat SGLT-2	Menghambat penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal	Dehidrasi, infeksi saluran kemih	0,8-1,0%

Tabel 9. Obat antihiperglikemia oral

Golongan	Generik	Nama Dagang	mg / tab	Dosis Harian (mg)	Lama Kerja (jam)	Frek/hari	Waktu
Sulphonylrea	Glibenclamide	Condiabet	5	2,5-20	12-24	1-2	Sebelum makan
		Glidanil	5				
		Harmida	2,5-5				
		Renabetic	5				
		Daonil	5				
		Gluconic	5				
		Padonil	5				
	Glipizide	Glucotrol-XL	5-10	5-20	12-16	1	
	Gliclazide	Diamicron MR	30-60	30-120	24	1	
		Diamicron	80	40-320	10-20	1-2	
		Glucored					
		Linodiab					
		Pedab					
		Glikamel					
		Glukolos					
		Meltika					
		Glicab					
	Gliquidone	Glurenorm	30	15-120	6-8	1-3	
	Glimepiride	Actaryl	1-2-3-4	1-8	24	1	
		Amaryl	1-2-3-4				
		Diaglime	1-2-3-4				
		Gluvas	1-2-3-4				
		Metrix	1-2-3-4				
		Pimaryl	2-3				
		Simryl	2-3				
		Versibet	1-2-3				
		Amadiab	1-2-3-4				
		Anpiride	1-2-3-4				
		Glimetic	2				
		Mapryl	1-2				
		Paride	1-2				
		Relide	2-4				
		Velacom 2 /Velacom 3	2-3				
Glinide	Repaglinide	Dexanorm	0,5-1-2	1-16	4	2-4	
	Nateglinide	Starlix	60-120	180-360	4	3	
Thiazolidinedione	Pioglitazone	Actos	15-30	15-45	24	1	Tidak ber-gantung jadwal makan
		Gliabetes	30				
		Prabetic	15-30				
		Deculin	15-30				
		Pionix	15-30				
Penghambat Alfa-Glukosidase	Acarbose	Acrios	50-100	100-300		3	Bersama suapan pertama
		Glubose					
		Eclid					
		Glucobay					
Biguanide	Metformin	Adecco	500	500-3000	6-8	1-3	Bersama /sesudah makan
		Efomet	500-850				
		Formell	500-850				
		Gludepatic	500				
		Gradiab	500-850				
		Metphar	500				
		Zendiab	500				

		Diafac	500				
		Forbetes	500-850				
		Glucophage	500-850-1000				
		Glucotika	500-850				
		Glufor	500-850				
		Glunor	500-850				
		Heskopaq	500-850				
		Nevox	500				
		Glumin	500				
	Metformin XR	Glucophage XR	500-750	500-2000	24	1-2	
		Glumin XR					
		Glunor XR	500				
		Nevox XR					
Penghambat DPP-IV	Vildagliptin	Galvus	50	50-100	12-24	1-2	Tidak ber-gantung jadwal makan
	Sitagliptin	Januvia	25-50-100	25-100	24	1	
	Saxagliptin	Onglyza	5	5			
	Linagliptin	Trajenta					
Penghambat SGLT-2	Dapagliflozin	Forxigra	5-10	5-10	24	1	Tidak ber-gantung jadwal makan
Obat kombinasi tetap	Glibenclamide + Metformin	Glucovance	1,25/250 2,5/500 5/500	Mengatur dosis mak-simum masing-masing kom-ponen	12-24	1-2	Bersama /sesudah makan
	Glimepiride+ Metformin	Amaryl M	1/250 2/500			1-2	
	Pioglitazone + Metformin	Pionix-M	15/500 15/850		18-24	1-2	
		Actosmet	15/850			1-2	
	Sitagliptin + Metformin	Janumet	50/500 50/850 50/1000			2	
	Vildagliptin + Metformin	Galvusmet	50/500 50/850 50/1000		12-24	2	
	Saxagliptin + Metformin	Kombiglyze XR	5/500			1	
	Linagliptin + Metformin	Trajenta Duo	2,5/500 2,5/850 2,5/1000			2	

2. Obat Antihiperglikemia Suntik

Termasuk anti hiperglikemia suntik, yaitu insulin, agonis GLP-1 dan kombinasi insulin dan agonis GLP-1.

a. Insulin

Insulin diperlukan pada keadaan :

- HbA1c > 9% dengan kondisi dekompensasi metabolik
- Penurunan berat badan yang cepat
- Hiperglikemia berat yang disertai ketosis
- Krisis Hiperglikemia
- Gagal dengan kombinasi OHO dosis optimal
- Stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, infark miokard akut, stroke)
- Kehamilan dengan DM/Diabetes melitus gestasional yang tidak terkendali dengan perencanaan makan
- Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat
- Kontraindikasi dan atau alergi terhadap OHO
- Kondisi perioperatif sesuai dengan indikasi

Jenis dan Lama Kerja Insulin

Berdasarkan lama kerja, insulin terbagi menjadi 5 jenis, yakni :

- Insulin kerja cepat (*Rapid-acting insulin*)
- Insulin kerja pendek (*Short-acting insulin*)
- Insulin kerja menengah (*Intermediate-acting insulin*)
- Insulin kerja panjang (*Long-acting insulin*)
- Insulin kerja ultra panjang (*Ultra long-acting insulin*)

- Insulin campuran tetap, kerja pendek dengan menengah dan kerja cepat dengan menengah (*Premixed insulin*)

Jenis dan lama kerja masing-masing insulin dapat dilihat pada tabel 10.

Efek samping terapi insulin

- Efek samping utama terapi insulin adalah terjadinya hipoglikemia
- Penatalaksanaan hipoglikemia dapat dilihat dalam bagian komplikasi akut DM
- Efek samping yang lain berupa reaksi alergi terhadap insulin

Tabel 10. Farmakokinetik Insulin Eksogen Berdasarkan Waktu Kerja (Time Course of Action)

Jenis Insulin	Awitan (*onset*)	Puncak Efek	Lama Kerja	Kemasan
Insulin analog Kerja Cepat (*Rapid-Acting*)				
Insulin Lispro (Humalog®) Insulin Aspart (Novorapid®) Insulin Glulisin (Apidra®)	5-15 menit	1-2 jam	4-6 jam	Pen /cartridge Pen, vial Pen
Insulin manusia kerja pendek = Insulin Reguler (*Short-Acting*)				
Humulin® R Actrapid®	30-60 menit	2-4 jam	6-8 jam	Vial, pen / cartridge
Insulin manusia kerja menengah = NPH (*Intermediate-Acting*)				
Humulin N® Insulatard® Insuman Basal®	1,5–4 jam	4-10 jam	8-12 jam	Vial, pen / cartridge
Insulin analog kerja panjang (*Long-Acting*)				
Insulin Glargine (Lantus®) Insulin Detemir (Levemir®) Lantus 300	1–3 jam	Hampir tanpa puncak	12-24 jam	Pen

Insulin analog kerja ultra panjang (*Ultra Long-Acting*)				
Degludec (Tresiba®)*	30-60 menit	Hampir tanpa puncak	Sampai 48 jam	
Insulin manusia campuran (Human *Premixed*)				
70/30 Humulin® (70% NPH, 30% reguler) 70/30 Mixtard® (70% NPH, 30% reguler)	30-60 menit	3–12 jam		
Insulin analog campuran (*Human Premixed*)				
75/25 Humalogmix® (75% protamin lispro, 25% lispro) 70/30 Novomix® (70% protamine aspart, 30% aspart) 50/50 Premix	12-30 menit	1-4 jam		

NPH:neutral protamine Hagedorn; NPL:neutral protamine lispro. Nama obat disesuaikan dengan yang tersedia di Indonesia.
*Belum tersedia di Indonesia

Dasar pemikiran terapi insulin:

- Sekresi insulin fisiologis terdiri dari sekresi basal dan sekresi prandial. Terapi insulin diupayakan mampu menyerupai pola sekresi insulin yang fisiologis
- Defisiensi insulin mungkin berupa defisiensi insulin basal, insulin prandial atau keduanya. Defisiensi insulin basal menyebabkan timbulnya hiperglikemia pada keadaan puasa, sedangkan defisiensi insulin prandial akan menimbulkan hiperglikemia setelah makan

- Terapi insulin untuk substitusi ditujukan untuk melakukan koreksi terhadap defisiensi yang terjadi.
- Sasaran pertama terapi hiperglikemia adalah mengendalikan glukosa darah basal (puasa, sebelum makan). Hal ini dapat dicapai dengan terapi oral maupun insulin. Insulin yang dipergunakan untuk mencapai sasaran glukosa darah basal adalah insulin basal (insulin kerja sedang atau panjang)
- Penyesuaian dosis insulin basal untuk pasien rawat jalan dapat dilakukan dengan menambah 2-4 unit setiap 3-4 hari bila sasaran terapi belum tercapai.
- Apabila sasaran glukosa darah basal (puasa) telah tercapai, sedangkan HbA1c belum mencapai target, maka dilakukan pengendalian glukosa darah prandial (*meal-related*). Insulin yang dipergunakan untuk mencapai sasaran glukosa darah prandial adalah insulin kerja cepat (*rapid acting*) yang disuntikan 5-10 menit sebelum makan atau insulin kerja pendek (*short acting*) yang disuntikkan 30 menit sebelum makan.
- Insulin basal juga dapat dikombinasikan dengan obat antihiperglikemia oral untuk menurunkan glukosa darah prandial seperti golongan obat peningkat sekresi insulin kerja pendek (golongan glinid), atau penghambat penyerapan karbohidrat dari lumen usus (acarbose), atau metformin (golongan biguanid)
- Terapi insulin tunggal atau kombinasi disesuaikan dengan kebutuhan pasien dan respons individu, yang dinilai dari hasil pemeriksaan kadar glukosa darah harian.

Cara penyuntikan insulin:

- Insulin umumnya diberikan dengan suntikan di bawah kulit (subkutan), dengan arah alat suntik tegak lurus terhadap cubitan permukaan kulit
- Pada keadaan khusus diberikan intramuskular atau *drip*
- Insulin campuran (*mixed* insulin) merupakan kombinasi antara insulin kerja pendek dan insulin kerja menengah, dengan perbandingan dosis yang tertentu, namun bila tidak terdapat sediaan insulin campuran tersebut atau diperlukan perbandingan dosis yang lain, dapat dilakukan pencampuran sendiri antara kedua jenis insulin tersebut.
- Lokasi penyuntikan, cara penyuntikan maupun cara insulin harus dilakukan dengan benar, demikian pula mengenai rotasi tempat suntik.
- Penyuntikan insulin dengan menggunakan semprit insulin dan jarumnya sebaiknya hanya dipergunakan sekali, meskipun dapat dipakai 2-3 kali oleh penyandang diabetes yang sama, sejauh sterilitas penyimpanan terjamin. Penyuntikan insulin dengan menggunakan pen, perlu penggantian jarum suntik setiap kali dipakai, meskipun dapat dipakai 2-3 kali oleh penyandang diabetes yang sama asal sterilitas dapat dijaga.
- Kesesuaian konsentrasi insulin dalam kemasan (jumlah unit/mL) dengan semprit yang dipakai (jumlah unit/mL dari semprit) harus diperhatikan, dan dianjurkan memakai konsentrasi yang tetap. Saat ini yang tersedia hanya U100 (artinya 100 unit/ml).

- Penyuntikan dilakukan pada daerah: perut sekitar pusat sampai kesamping, kedua lengan atas bagian luar (bukan daerah deltoid), kedua paha bagian luar.

b. Agonis GLP-1/Incretin Mimetic

Pengobatan dengan dasar peningkatan GLP-1 merupakan pendekatan baru untuk pengobatan DM. Agonis GLP-1 dapat bekerja pada sel-beta sehingga terjadi peningkatan pelepasan insulin, mempunyai efek menurunkan berat badan, menghambat pelepasan glukagon, dan menghambat nafsu makan. Efek penurunan berat badan agonis GLP-1 juga digunakan untuk indikasi menurunkan berat badan pada pasien DM dengan obesitas. Pada percobaan binatang, obat ini terbukti memperbaiki cadangan sel beta pankreas. Efek samping yang timbul pada pemberian obat ini antara lain rasa sebah dan muntah. Obat yang termasuk golongan ini adalah: Liraglutide, Exenatide, Albiglutide, dan Lixisenatide.

Salah satu obat golongan agonis GLP-1 (Liraglutide) telah beredar di Indonesia sejak April 2015, tiap pen berisi 18 mg dalam 3 ml. Dosis awal 0.6 mg perhari yang dapat dinaikkan ke 1.2 mg setelah satu minggu untuk mendapatkan efek glikemik yang diharapkan. Dosis bisa dinaikkan sampai dengan 1.8 mg. Dosis harian lebih dari 1.8 mg tidak direkomendasikan. Masa kerja Liraglutide selama 24 jam dan diberikan sekali sehari secara subkutan.

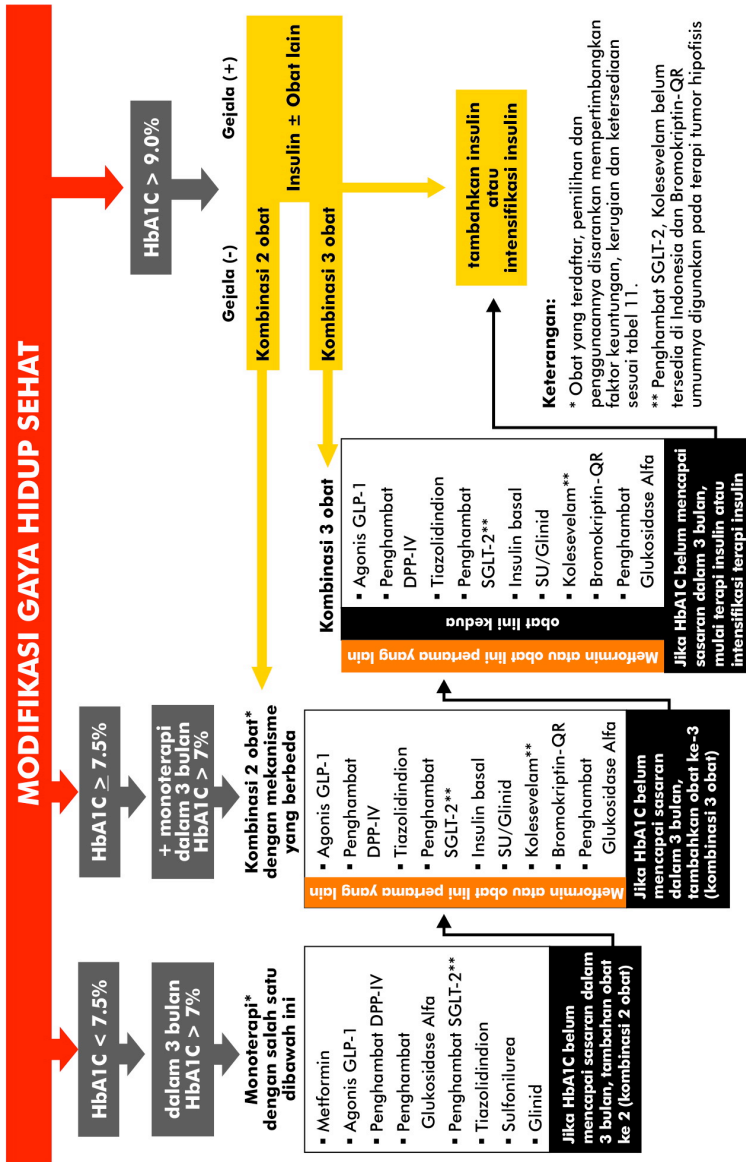
3. Terapi Kombinasi

Pengaturan diet dan kegiatan jasmani merupakan hal yang utama dalam penatalaksanaan DM, namun bila diperlukan dapat dilakukan bersamaan dengan pemberian obat antihiperglikemia oral tunggal atau kombinasi sejak dini. Pemberian obat antihiperglikemia oral maupun insulin selalu dimulai dengan dosis rendah, untuk kemudian dinaikkan secara bertahap sesuai dengan respons kadar glukosa darah. Terapi kombinasi obat antihiperglikemia oral, baik secara terpisah ataupun *fixed dose combination*, harus menggunakan dua macam obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Pada keadaan tertentu apabila sasaran kadar glukosa darah belum tercapai dengan kombinasi dua macam obat, dapat diberikan kombinasi dua obat antihiperglikemia dengan insulin. Pada pasien yang disertai dengan alasan klinis dimana insulin tidak memungkinkan untuk dipakai, terapi dapat diberikan kombinasi tiga obat anti-hiperglikemia oral. (lihat bagan 2 tentang algoritma pengelolaan DMT2)

Kombinasi obat antihiperglikemia oral dengan insulin dimulai dengan pemberian insulin basal (insulin kerja menengah atau insulin kerja panjang). Insulin kerja menengah harus diberikan jam 10 malam menjelang tidur, sedangkan insulin kerja panjang dapat diberikan sejak sore sampai sebelum tidur. Pendekatan terapi tersebut pada umumnya dapat mencapai kendali glukosa darah yang baik dengan dosis insulin yang cukup kecil. Dosis awal insulin basal untuk kombinasi adalah 6-10 unit. kemudian dilakukan evaluasi dengan mengukur kadar glukosa darah puasa keesokan harinya. Dosis insulin dinaikkan secara perlahan (pada

umumnya 2 unit) apabila kadar glukosa darah puasa belum mencapai target. Pada keadaaan dimana kadar glukosa darah sepanjang hari masih tidak terkendali meskipun sudah mendapat insulin basal, maka perlu diberikan terapi kombinasi insulin basal dan prandial, sedangkan pemberian obat antihiperglikemia oral dihentikan dengan hati-hati.

III.2.2.5 Algoritma pengobatan DMT2 tanpa dekompensasi metabolik dapat dilihat pada bagan 1

Bagan 1 Algoritme Pengelolaan DM Tipe2

Tabel-11. Keuntungan, kerugian dan biaya obat anti hiperglikemik (sumber: standard of medical care in diabetes- ADA 2015)

Kelas	Obat	Keuntungan	Kerugian	Biaya
Biguanide	Metformin	- Tidak menyebabkan hipoglikemia - Menurunkan kejadian CVD	- Efek samping gastrointestinal - Risiko asidosis laktat - Defisiensi vit b12 - Kontra indikasi pada ckd, asidosis, hipoksia, dehidrasi	Rendah
Sulfonilurea	- Glibenclamide - Glipizide - Gliclazide - Glimepiride	- Efek hipoglikemik kuat - Menurunkan komplikasi mikrovaskuler	- Risiko hipoglikemia - Berat badan ↑	Sedang
Metiglinides	Repaglinide	- Menurunkan glukosa postprandial	- Risiko hipoglikemia - Berat badan ↑	Sedang
TZD	Pioglitazone	- Tidak menyebabkan hipoglikemia - ↑ HDL - ↓ TG - ↓ CVD event	- Barat badan meningkatkan - Edema, gagal jantung - Risiko fraktur meningkat pada wanita menopause	Sedang
Penghambat α glucosidase	Acarbose	- Tidak menyebabkan hipoglikemia - ↓ Glukosa darah postprandial - ↓ CVD event	- Efektivitas penurunan A1C sedang - Efek samping gastro intestinal - Penyesuaian dosis harus sering dilakukan	Sedang
Penghambat DPP-4	- Sitagliptin - Vildagliptin - Saxagliptin - Linagliptin	- Tidak menyebabkan hipoglikemia - Ditoleransi dengan baik	- Angioedema, urtica, atau efek dermatologis lain yang dimediasi respon imun - Pancreatitis akut? - Hospitalisasi akibat gagal jantung	Tinggi

Penghambat SGLT2	- Dapagliflozin - Canagliflozin* - Empagliflozin*	- Tidak menyebabkan hipoglikemia - ↓ berat badan - ↓ tekanan darah - Efektif untuk semua fase DM	- Infeksi urogenital - Poliuria - Hipovolemia/ hipotensi/ pusing - ↑ ldl - ↑ creatinin (transient)	Tinggi
Agonis reseptor GLP-1	- Liraglutide - Exenatide* - Albiglutide* - Lixisenatide* - Dulaglutide*	- Tidak menyebabkan hipoglikemia - ↓ glukosa darah postprandial - ↓ beberapa faktor risiko CV	- Efek samping gastro intestinal (mual/ muntah/ diare) - ↑ denyut jantung - Hyperplasia c-cell atau tumor medulla tiroid pada hewan coba - Pankreatitis akut? - Bentuknya injeksi - Butuh latihan khusus	Tinggi
Insulin	- Rapid-acting analogs ▪ Lispro ▪ Aspart ▪ Glulisine - Short-acting ▪ Human Insulin - Intermediate acting ▪ Human NPH - Basal insulin analogs ▪ Glargine ▪ Detemir ▪ Degludec* - Premixed (beberapa tipe)	- Responnya universal - Efektif menurunkan glukosa darah - ↓ komplikasi mikrovaskuler (UKPDS)	- Hipoglikemia - Berat badan ↑ - Efek mitogenik ? - Dalam sediaan injeksi - Tidak nyaman - Perlu pelatihan pasien	Bervariasi

* saat ini obat belum tersedia di Indonesia

Penjelasan untuk algoritme Pengelolaan DM Tipe-2

1. Daftar obat dalam algoritme bukan menunjukkan urutan pilihan. Pilihan obat tetap harus mempertimbangkan tentang keamanan, efektifitas, penerimaan pasien, ketersediaan dan harga (tabel-11). Dengan demikian pemilihan harus didasarkan pada kebutuhan/kepentingan penyandang DM secara perseorangan (individualisasi).
2. Untuk penderita DM Tipe -2 dengan HbA1C <7.5% maka pengobatan non farmakologis dengan modifikasi gaya hidup sehat dengan evaluasi HbA1C 3 bulan, bila HbA1C tidak mencapa target < 7% maka dilanjutkan dengan monoterapi oral.
3. Untuk penderita DM Tipe-2 dengan HbA1C 7.5%-<9.0% diberikan modifikasi gaya hidup sehat ditambah monoterapi oral. Dalam memilih obat perlu dipertimbangkan keamanan (hipoglikemi, pengaruh terhadap jantung), efektivitas, , ketersediaan, toleransi pasien dan harga. Dalam algoritme disebutkan obat monoterapi dikelompokkan menjadi
   a. Obat dengan efek samping minimal atau keuntungan lebih banyak:
      - Metformin
      - Alfa glukosidase inhibitor
      - Dipeptidil Peptidase 4- inhibitor
      - Agonis Glucagon Like Peptide-1

   b. Obat yang harus digunakan dengan hati-hati
      - Sulfonilurea
      - Glinid
      - Tiazolidinedione
      - Sodium Glucose coTransporter 2 inhibitors (SGLT-2 i)
4. Bila obat monoterapi tidak bisa mencapai target HbA1C<7% dalam waktu 3 bulan maka terapi ditingkatkan menjadi kombinasi 2 macam obat, yang terdiri dari obat yang diberikan pada lini pertama di

tambah dengan obat lain yang mempunyai mekanisme kerja yang berbeda.

5. Bila HbA1C sejak awal ≥ 9% maka bisa langsung diberikan kombinasi 2 macam obat seperti tersebut diatas.
6. Bila dengan kombinasi 2 macam obat tidak mencapai target kendali, maka diberikan kombinasi 3 macam obat dengan pilihan sebagai berikut:
   a. Metformin + SU + TZD atau
      + DPP-4 i atau
      + SGLT-2 i atau
      + GLP-1 RA atau
      + Insulin basal
   b. Metformin + TZD + SU atau
      + DPP-4 i atau
      + SGLT-2 i atau
      + GLP-1 RA atau
      + Insulin basal
   c. Metformin + DPP-4 i + SU atau
      + TZD atau
      + SGLT-2 i atau
      + Insulin basal
   d. Metformin + SGLT-2 i + SU atau
      + TZD atau
      + DPP-4 i atau
      + Insulin basal
   e. Metformin + GLP-1 RA + SU atau
      + TZD atau
      + Insulin basal
   f. Metformin + Insulin basal + TZD atau
      + DPP-4 i atau
      + SGLT-2 i atau
      + GLP-1 RA

7. Bila dengan kombinasi 3 macam obat masih belum mencapai target maka langkah berikutnya adalah pengobatan Insulin basal plus/bolus atau premix
8. Bila penderita datang dalam keadaan awal HbA1C ≥10.0% atau Glukosa darah sewaktu ≥ 300 mg/dl dengan gejala metabolik, maka pengobatan langsung dengan
   a. metformin + insulin basal ± insulin prandial atau
   b. metformin + insulin basal + GLP-1 RA

Keterangan mengenai obat :

1. SGLT-2 dan Kolesevalam belum tersedia di Indonesia.
2. Bromokriptin QR umumnya digunakan pada terapi tumor hipofisis. Data di Indonesia masih sangat terbatas terkait penggunaan bromokriptin sebagai anti diabetes
3. Pilihan obat tetap harus memperhatikan individualisasi serta efektivitas obat, risiko hipoglikemia, efek peningkatan berat badan, efek samping obat, harga dan ketersediaan obat sesuai dengan kebijakan dan kearifan lokal

4. Individualisasi Terapi

Manajemen DM harus bersifat perorangan. Pelayanan yang diberikan berbasis pada perorangan dimana kebutuhan obat, kemampuan dan keinginan pasien menjadi komponen penting dan utama dalam menentukan pilihan dalam upaya mencapai target terapi. Pertimbangan tersebut dipengaruhi oleh beberapa hal antara lain : usia penderita dan harapan hidupnya, lama menderita DM, riwayat hipoglikemia, penyakit penyerta, adanya komplikasi kardiovaskular, serta komponen penunjang lain (ketersediaan obat dan kemampuan daya beli). Untuk pasien usia lanjut, target terapi HbA1c antara 7,5-8,5% **(B).**

5. Monitoring

Pada praktek sehari-hari, hasil pengobatan DMT2 harus dipantau secara terencana dengan melakukan anamnesis, pemeriksaan jasmani, dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah:

a. Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah

Tujuan pemeriksaan glukosa darah:

- Mengetahui apakah sasaran terapi telah tercapai
- Melakukan penyesuaian dosis obat, bila belum tercapai sasaran terapi

Waktu pelaksanaan pemeriksaan glukosa darah:

- Pemeriksaan kadar glukosa darah puasa
- Glukosa 2 jam setelah makan, atau
- Glukosa darah pada waktu yang lain secara berkala sesuai dengan kebutuhan.

b. Pemeriksaan HbA1C

Tes hemoglobin terglikosilasi, yang disebut juga sebagai glikohemoglobin, atau hemoglobin glikosilasi (disingkat sebagai HbA1C), merupakan cara yang digunakan untuk menilai efek perubahan terapi 8-12 minggu sebelumnya. Untuk melihat hasil terapi dan rencana perubahan terapi, HbA1c diperiksa setiap 3 bulan **(E),** atau tiap bulan pada keadaan HbA1c yang sangat tinggi (> 10%). Pada pasien yang telah mencapai sasran terapi disertai kendali glikemik yang stabil HbA1C diperiksa paling sedikit 2 kali dalam 1 tahun **(E)**. HbA1C tidak dapat dipergunakan sebagai alat untuk evaluasi pada kondisi tertentu seperti: anemia, hemoglobinopati, riwayat transfusi darah 2-3 bulan terakhir, keadaan lain yang mempengaruhi umur eritrosit dan gangguan fungsi ginjal

c. Pemantauan Glukosa Darah Mandiri (PGDM)

Pemantauan kadar glukosa darah dapat dilakukan dengan menggunakan darah kapiler. Saat ini banyak didapatkan alat pengukur kadar glukosa darah dengan menggunakan reagen kering yang sederhana dan mudah

dipakai. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah memakai alat-alat tersebut dapat dipercaya sejauh kalibrasi dilakukan dengan baik dan cara pemeriksaan dilakukan sesuai dengan cara standar yang dianjurkan. Hasil pemantauan dengan cara reagen kering perlu dibandingkan dengan cara konvensional secara berkala. PGDM dianjurkan bagi pasien dengan pengobatan suntik insulin beberapa kali perhari **(B)** atau pada pengguna obat pemacu sekresi insulin. Waktu pemeriksaan PGDM bervariasi, tergantung pada tujuan pemeriksaan yang pada umumnya terkait dengan terapi yang diberikan. Waktu yang dianjurkan adalah pada saat sebelum makan, 2 jam setelah makan (untuk menilai ekskursi glukosa), menjelang waktu tidur (untuk menilai risiko hipoglikemia), dan di antara siklus tidur (untuk menilai adanya hipoglikemia nokturnal yang kadang tanpa gejala), atau ketika mengalami gejala seperti *hypoglycemic spells* **(B)**. Prosedur PGDM dapat dilihat pada tabel 11.

PGDM terutama dianjurkan pada:

- Penyandang DM yang direncanakan mendapat terapi insulin
- Penyandang DM dengan terapi insulin dengan keadaan sebagai berikut :
  - Pasien dengan A1C yang tidak mencapai target setelah terapi
  - Wanita yang merencanakan hamil
  - Wanita hamil dengan hiperglikemia
  - Kejadian hipoglikemia berulang **(E)**

Tabel 12. Prosedur Pemantauan

1. Tergantung dari tujuan pemeriksaan tes dilakukan pada waktu **(B):** ▪ Sebelum makan ▪ 2 jam sesudah makan ▪ Sebelum tidur malam 2. Pasien dengan kendali buruk/tidak stabil dilakukan tes setiap hari 3. Pasien dengan kendali baik/stabil sebaiknya tes tetap dilakukan secara rutin. Pemantauan dapat lebih jarang (minggu sampai bulan) apabila pasien terkontrol baik secara konsisten 4. Pemantauan glukosa darah pada pasien yang mendapat terapi insulin, ditujukan juga untuk penyesuaian dosis insulin dan memantau timbulnya hipoglikemia**(E)** 5. Tes lebih sering dilakukan pada pasien yang melakukan aktivitas tinggi, pada keadaan krisis, atau pada pasien yang sulit mencapai target terapi (selalu tinggi, atau sering mengalami hipoglikemia), juga pada saat perubahan dosis terapi

*ADA menganjurkan pemeriksaan kadar glukosa darah malam hari (bed-time) dilakukan pada jam 22.00.

d. Glycated Albumin (GA)

Berdasarkan rekomendasi yang telah ada, monitor hasil strategi terapi dan perkiraan prognostik diabetes saat ini sangat didasarkan kepada hasil dua riwayat pemeriksaan yaitu glukosa plasma (kapiler) dan HbA1C. Kedua pemeriksaan ini memiliki kekurangan dan keterbatasan. HbA1C mempunyai keterbatasan pada berbagai keadaan yang mempengaruhi umur sel darah merah. Saat ini terdapat cara lain seperti pemeriksaan (GA) yang dapat dipergunakan dalam monitoring.

GA dapat digunakan untuk menilai indeks kontrol glikemik yang tidak dipengaruhi oleh gangguan metabolisme hemoglobin dan masa hidup eritrosit seperti HbA1c. HbA1c merupakan indeks kontrol glikemik jangka panjang (2-3 bulan). Sedangkan proses metabolik albumin terjadi lebih cepat daripada hemoglobin dengan perkiraan 15 – 20 hari sehingga GA merupakan indeks kontrol glikemik jangka pendek. Beberapa gangguan seperti sindrom

nefrotik, pengobatan steroid, *severe* obesitas dan gangguan fungsi tiroid dapat mempengaruhi albumin yang berpotensi mempengaruhi nilai pengukuran GA.

Studi konversi yang dilakukan oleh Tahara antara kadar HbA1c dan GA dengan menggunakan analisa regresi linear MEM didapatkan nilai konversi HbA_{1c} terhadap glycated albumin sebagai berikut:

$$HbA1C = 0.245 \times GA + 1.73$$

III.2.2.6 Kriteria Pengendalian DM

Kriteria pengendalian diasarkan pada hasil pemeriksaan kadar glukosa, kadar HbA1C, dan profil lipid. Definisi DM yang terkendali baik adalah apabila kadar glukosa darah, kadar lipid, dan HbA1c mencapai kadar yang diharapkan, serta status gizi maupun tekanan darah sesuai target yang ditentukan. Kriteria keberhasilan pengendalian DM dapat dilihat pada Tabel 13.

Tabel 13. ***.*** *Sasaran Pengendalian DM*

Parameter	Sasaran
IMT (kg/m^2)	18,5 - < 23*
Tekanan darah sistolik (mmHg)	< 140 **(B)**
Tekanan darah diastolik (mmHg)	<90 **(B)**
Glukosa darah preprandial kapiler (mg/dl)	80-130**
Glukosa darah 1-2 jam PP kapiler (mg/dl)	<180**
HbA1c (%)	< 7 (atau individual) **(B)**
Kolesterol LDL (mg/dl)	<100 (<70 bila risiko KV sangat tinggi) **(B)**
Kolesterol HDL (mg/dl)	Laki-laki: >40; Perempuan: >50 **(C)**
Trigliserida (mg/dl)	<150 **(C)**

Keterangan : KV = Kardiovaskular, PP = Post prandial
**The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and Its Treatment, 2000*
** *Standards of Medical Care in Diabetes, ADA 2015*

III.3. Kelainan Komorbid

III.3.1 Dislipidemia pada Diabetes Melitus

1. Dislipidemia pada penyandang DM lebih meningkatkan risiko timbulnya penyakit kardiovaskular
2. Pemeriksaan profil lipid perlu dilakukan pada saat diagnosis diabetes ditegakkan. Pada pasien dewasa pemeriksaan profil lipid sedikitnya dilakukan setahun sekali **(B)** dan bila dianggap perlu dapat dilakukan lebih sering. Pada pasien yang pemeriksaan profil lipidnya menunjukkan hasil yang baik (LDL <100mg/dL; HDL >50 mg/dL; trigliserid <150mg/dL), maka pemeriksaan profil lipid dapat dilakukan 2 tahun sekali **(B).** Gambaran dislipidemia yang sering didapatkan pada penyandang diabetes adalah peningkatan kadar trigliserida, dan penurunan kadar kolestrol HDL, sedangkan kadar kolestrol LDL normal atau sedikit meningkat.
3. Perubahan perilaku yang yang ditujukan untuk pengurangan asupan kolestrol dan lemak jenuh serta peningkatan aktivitas fisik terbukti dapat memperbaiki profil lemak dalam darah **(A)**.
4. Terapi farmakologis perlu dilakukan sedini mungkin bagi penyandang diabetes yang disertai dislipidemia

Sasaran terapi:

- Pada penyandang DM, target utamanya adalah penurunan LDL.
- Pada penyandang diabetes tanpa disertai penyakit kardiovaskular, target LDL < 100 mg/dl **(B)**.
- Pasien DM dengan usia lebih dari 40 tahun dan memiliki satu atau lebih faktor risiko penyakit kardiovaskular (riwayat keluarga dengan penyakit kardiovaskular, hipertensi, merokok, dislipidemia, atau albuminuria) dianjurkan diberi terapi statin **(A)**.
- Pasien dengan usia kurang dari 40 tahun dengan risiko penyakit kardiovaskular, yang gagal dengan perubahan gaya hidup dapat diberikan terapi farmakologis.

- Pada penyandang DM dengan penyakit *Acute Coronary Syndrome* (ACS) atau telah diketahui dengan penyakit pembuluh darah lainnya atau mempunyai banyak faktor risiko yang lain maka :
  - Target LDL <70 mg/dL **(B)**
  - Jika tidak mencapai target pada terapi statin dengan toleransi maksimum maka penurunan LDL sebesar 30-40% merupakan sasaran terapeutik alternatif **(B)**.
  - Target trigliserida <150 mg/dl (1,7 mmol/L) **(C)**
  - Target HDL >50 mg/dl
  - Bila kadar trigliserida mencapai ≥500 mg/dl (4,51 mmol/L) perlu segera diturunkan dengan terapi fibrat untuk mencegah timbulnya pankreatitis
- Terapi kombinasi statin dengan obat pengendali lemak yang lain mungkin diperlukan untuk mencapai target terapi, dengan memperhatikan peningkatan risiko timbulnya efek samping.
- Pada wanita hamil penggunaan statin merupakan kontra indikasi **(B)**.

III.3.2. Hipertensi pada Diabetes Melitus

1. Indikasi pengobatan:
   Bila TD sistolik > 140 mmHg dan/atau TD diastolik >90 mmHg.
2. Sasaran tekanan darah:
   Tekanan darah sistolik <140 mmHg dan **(B)** dan tekanan darah diastolik <90 mmHg **(B)**.
3. Pengelolaan:
   - Non-farmakologis:
     Modifikasi gaya hidup: menurunkan berat badan, meningkatkan aktivitas fisik, menghentikan merokok dan alkohol serta mengurangi konsumsi garam **(B)**.
   - Farmakologis:
     Obat anti hipertensi yang dapat dipergunakan :
     - Penyekat reseptor angiotensin II
     - Penghambat ACE
     - Penyekat reseptor beta selektif dosis rendah

- Diuretik dosis rendah
- Penghambat reseptor alfa
- Antagonis kalsium

4. Pada pasien dengan tekanan darah >120/80 mmHg diharuskan melakukan perubahan gaya hidup **(B)**.
5. Pasien dengan tekanan darah sistolik >140/80mmHg dapat diberikan terapi farmakologis secara langsung **(B)**.
6. Terapi kombinasi diberikan apabila target terapi tidak dapat dicapai dengan monoterapi **(B)**.
7. Catatan :
   - Penghambat ACE, penyekat reseptor angiotensin II (*ARB = angiotensin II receptor blocker*), dan antagonis kalsium golongan non-dihidropiridin dapat memperbaiki albuminuria
   - Penghambat ACE dapat memperbaiki kinerja kardiovaskular
   - Kombinasi penghambat ACE (ACEi) dengan penyekat reseptor angiotensin II (ARB) tidak dianjurkan
   - Pemberian diuretik (HCT) dosis rendah jangka panjang, tidak terbukti memperburuk toleransi glukosa
   - Pengobatan hipertensi harus diteruskan walaupun sasaran sudah tercapai
   - Tekanan darah yang terkendali setelah satu tahun pengobatan, dapat dicoba menurunkan dosis secara bertahap
   - Pada orang tua, tekanan darah diturunkan secara bertahap.

III.3.3. Obesitas pada Diabetes Melitus

1. Prevalansi obesitas pada DM cukup tinggi, demikian pula sebaliknya kejadian DM dan gangguan toleransi glukosa pada obesitas sering dijumpai.
2. Obesitas, terutama obesitas sentral berhubungan secara bermakna dengan sindrom dismetabolik (dislipidemia, hiperglikemia, hipertensi) yang didasari oleh resistensi insulin.

3. Resistensi insulin pada diabetes dengan obesitas membutuhkan pendekatan khusus.
4. Penurunan berat badan 5-10% sudah memberikan hasil yang baik.

III.3.4 Gangguan Koaglukosasi pada Diabetes Melitus

1. Terapi aspirin 75-162 mg/hari digunakan sebagai strategi pencegahan primer pada penyandang DM dengan faktor risiko kardiovaskular (risiko kardiovaskular dalam 10 tahun mendatang >10%). Termasuk pada laki-laki usia >50 tahun atau perempuan usia >60 tahun yang memiliki tambahan paling sedikit satu faktor risiko mayor (riwayat penyakit kardiovaskular dalam keluarga, hipertensi, merokok, dyslipidemia, atau albuminuria) **(C)**.
2. Terapi aspirin 75-162 mg/hari perlu diberikan sebagai strategi pencegahan sekunder bagi penyandang DM dengan riwayat pernah mengalami penyakit kardiovaskular **(A)**.
3. Aspirin dianjurkan tidak diberikan pada pasien dengan usia dibawah 21 tahun, seiring dengan peningkatan kejadian sindrom Reye.
4. Terapi kombinasi antiplatelet dapat dipertimbangkan pemberiannya sampai satu tahun setelah sindrom koroner akut **(B)**.
5. Clopidogrel 75 mg/hari dapat digunakan sebagai pengganti aspirin pada pasien yang mempunyai alergi dan atau kontraindikasi terhadap penggunaan aspirin **(B)**.

III.4 Penyulit Diabetes Melitus

III.4.1. Penyulit Akut

1. Krisis Hiperglikemia

   Ketoasidosis Diabetik (KAD) adalah komplikasi akut diabetes yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah yang tinggi (300-600 mg/dl), disertai tanda dan gejala asidosis dan plasma keton (+) kuat. Osmolaritas

plasma meningkat (300-320 mOs/ml) dan terjadi peningkatan anion gap.

Status Hiperglikemi Hiperosmolar (SHH) adalah suatu keadaan dimana terjadi peningkatan glukosa darah sangat tinggi (600-1200 mg/dl), tanpa tanda dan gejala asidosis, osmolaritas plasma sangat meningkat (330-380 mOs/ml), plasma keton (+/-), anion gap normal atau sedikit meningkat.

Catatan:

Kedua keadaan (KAD dan SHH) tersebut mempunyai angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi, sehingga memerlukan perawatan di rumah sakit guna mendapatkan penatalaksanaan yang memadai.

2. Hipoglikemia

Hipoglikemia ditandai dengan menurunya kadar glukosa darah < 70 mg/dl. Hipoglikemia adalah penurunan konsentrasi glukosa serum dengan atau tanpa adanya gejala-gejala sistem otonom, seperti adanya *whipple's triad*:

- Terdapat gejala-gejala hipoglikemia
- Kadar glukosa darah yang rendah
- Gejala berkurang dengan pengobatan.

Sebagian pasien dengan diabetes dapat menunjukkan gejala glukosa darah rendah tetapi menunjukkan kadar glukosa darah normal. Di lain pihak, tidak semua pasien diabetes mengalami gejala hipoglikemia meskipun pada pemeriksaan kadar glukosa darahnya rendah.Penurunan kesadaran yang terjadi pada penyandang diabetes harus selalu dipikirkan kemungkinan disebabkan oleh hipoglikemia. Hipoglikemia paling sering disebabkan oleh penggunaan sulfonilurea dan insulin. Hipoglikemia akibat sulfonilurea dapat berlangsung lama, sehingga harus diawasi sampai seluruh obat diekskresi dan waktu kerja obat telah habis. Pengawasan glukosa darah pasien harus dilakukan selama

24-72 jam, terutama pada pasien dengan gagal ginjal kronik atau yang mendapatkan terapi dengan OHO kerja panjang. Hipoglikemia pada usia lanjut merupakan suatu hal yang harus dihindari, mengingat dampaknya yang fatal atau terjadinya kemunduran mental bermakna pada pasien. Perbaikan kesadaran pada DM usia lanjut sering lebih lambat dan memerlukan pengawasan yang lebih lama.

Pasien dengan resiko hipoglikemi harus diperiksa mengenai kemungkinan hipoglikemia simtomatik ataupun asimtomatik pada setiap kesempatan **(C)**.

Tabel 14. Tanda dan Gejala Hipoglikemia pada Orang Dewasa

	Tanda	**Gejala**
Autonomik	Rasa lapar, berkeringat, gelisah, paresthesia, palpitasi, *Tremulousness*	Pucat, takikardia, w*idened pulse-pressure*
Neuroglikopenik	Lemah, lesu, d*izziness*, pusing, c*onfusion*, perubahan sikap, gangguan kognitif, pandangan kabur, diplopia	*Cortical-blindness,* hipotermia*,* kejang*, k*oma

Hipoglikemia dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa bagian terakit dengan derajat keparahannya, yaitu :

- Hipoglikemia berat: Pasien membutuhkan bantuan orang lain untuk pemberian karbohidrat, glukagon, atau resusitasi lainnya.
- Hipoglikemia simtomatik apabila GDS < 70mg/dL disertai gejala hipoglikemia.
- Hipoglikemia asimtomatik apabila GDS <70mg/dL tanpa gejala hipoglikemia.
- Hipoglikemia relatif apabila GDS > 70mg/dL dengan gejala hipoglikemia.
- *Probable* hipoglikemia apabila gejala hipogllikemia tanpa pemeriksaan GDS.

Hipoglikemia berat dapat ditemui pada berbagai keadaan, antara lain:

- Kendali glikemik terlalu ketat
- Hipoglikemia berulang
- Hilangnya respon glukagon terhadap hipoglikemia setelah 5 tahun terdiagnosis DMT1
- *Attenuation of epinephrine, norepinephrine, growth hormone, cortisol responses*
- Neuropati otonom
- Tidak menyadari hipoglikemia
- *End Stage Renal Disease (ESRD)*
- Penyakit / gangguan fungsi hati
- Malnutrisi
- Konsumsi alkohol tanpa makanan yang tepat

Rekomendasi pengobatan hipoglikemia:

Hipoglikemia Ringan:

1. Pemberian konsumsi makanan tinggi glukosa (karbohidrat sederhana)
2. Glukosa murni merupakan pilihan utama, namun bentuk karbohidrat lain yang berisi glukosa juga efektif untuk menaikkan glukosa darah. (**E**)
3. Makanan yang mengandung lemak dapat memperlambat respon kenaikkan glukosa darah.
4. Glukosa 15–20 g (2-3 sendok makan) yang dilarutkan dalam air adalah terapi pilihan pada pasien dengan hipoglikemia yang masih sadar **(E)**
5. Pemeriksaan glukosa darah dengan glukometer harus dilakukan setelah 15 menit pemberian upaya terapi. Jika pada monitoring glukosa darah 15 menit setelah pengobatan hipoglikemia masih tetap ada, pengobatan dapat diulang kembali. **(E)**
6. Jika hasil pemeriksaan glukosa darah kadarnya sudah mencapai normal, pasien diminta untuk makan atau mengkonsumsi snack untuk mencegah berulangnya hipoglikemia. **(E).**

Pengobatan pada hipoglikemia berat:

1. Jika didapat gejala neuroglikopenia, terapi parenteral diperlukan berupa pemberian dekstrose 20% sebanyak 50 cc (bila terpaksa bisa diberikan dextore 40% sebanyak 25 cc), diikuti dengan infus D5% atau D10%.
2. Periksa glukosa darah 15 menit setelah pemberian i.v tersebut. Bila kadar glukosa darah belum mencapai target, dapat diberikan ulang pemberian dextrose 20%.
3. Selanjutnya lakukan monitoring glukosa darah setiap 1-2 jam kalau masih terjadi hipoglikemia berulang pemberian Dekstrose 20% dapat diulang
4. Lakukan evaluasi terhadap pemicu hipoglikemia (**E)**

Pencegahan hipoglikemia:

1. Lakukan edukasi tentang tanda dan gejala hipoglikemi, penanganan sementara, dan hal lain harus dilakukan
2. Anjurkan melakukan Pemantauan Glukosa Darah Mandiri (PGDM), khususnya bagi pengguna insulin atau obat oral golongan insulin sekretagog.
3. Lakukan edukasi tentang obat-obatan atau insulin yang dikonsumsi, tentang: dosis, waktu megkonsumsi, efek samping
4. Bagi dokter yang menghadapi penyandang DM dengan kejadian hipoglikemi perlu melalukan:
   - Evaluasi secara menyeluruh tentang status kesehatan pasien
   - Evaluasi program pengobatan yang diberikan dan bila diperlukan melalukan program ulang dengan memperhatikan berbagai aspek seperti: jadwal makan, kegiatan oleh raga, atau adanya penyakit penyerta yang memerlukan obat lain yang mungkin berpengaruh terhadap glukosa darah
   - Bila diperlukan mengganti obat-obatan yang lebih kecil kemungkinan menimbulkan hipoglikemi.

III.4.2. Penyulit Menahun

1. Makroangiopati
   - Pembuluh darah jantung: penyakit jantung koroner
   - Pembuluh darah tepi: penyakit arteri perifer yang sering terjadi pada penyandang DM. Gejala tipikal yang biasa muncul pertama kali adalah nyeri pada saat beraktivitas dan berkurang saat istirahat (*claudicatio intermittent*), namun sering juga tanpa disertai gejala. Ulkus iskemik pada kaki merupakan kelainan yang dapat ditemukan pada penderita.
   - Pembuluh darah otak: stroke iskemik atau stroke hemoragik

2. Mikroangiopati
   - Retinopati diabetik
   - Kendali glukosa dan tekanan darah yang baik akan mengurangi risiko atau memperlambat progresi retinopati**(A)**. Terapi aspirin tidak mencegah timbulnya retinopati
   - Nefropati diabetik
     - Kendali glukosa dan tekanan darah yang baik akan mengurangi risiko atau memperlambat progres inefropati **(A)**.
     - Untuk penderita penyakit ginjal diabetik, menurunkan asupan protein sampai di bawah 0.8gram/kgBB/hari tidak direkomendasikan karena tidak memperbaiki risiko kardiovaskuler dan menurunkan GFR. ginjal **(A)**.
   - Neuropati
     - Pada neuropati perifer, hilangnya sensasi distal merupakan faktor penting yang berisiko tinggi untuk terjadinya ulkus kaki yang meningkatkan risiko amputasi.
     - Gejala yang sering dirasakan berupa kaki terasa terbakar dan bergetar sendiri, dan terasa lebih sakit di malam hari

- Setelah diagnosis DMT2 ditegakkan, pada setiap pasien perlu dilakukan skrinning untuk mendeteksi adanya polineuropati distal yang simetris dengan melakukan pemeriksaan neurologi sederhana (menggunakan monofilamen 10 gram). Pemeriksaan ini kemudian diulang paling sedikit setiap tahun **(B)**.
- Pada keadaan polineuropati distal perlu dilakukan perawatan kaki yang memadai untuk menurunkan risiko terjadinya ulkus dan amputasi
- Pemberian terapi antidepresan trisiklik, gabapentin atau pregabalin dapat mengurangi rasa sakit.
- Semua penyandang DM yang disertai neuropati perifer harus diberikan edukasi perawatan kaki untuk mengurangi risiko ulkus kaki.
- Untuk pelaksanaan penyulit ini seringkali diperlukan kerja sama dengan bidang/disiplin ilmu lain.

III.5. Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2

III.5.1. Pencegahan Primer Terhadap Diabetes Melitus Tipe 2

1. Sasaran pencegahan primer

   Pencegahan primer adalah upaya yang ditujukan pada kelompok yang memiliki faktor risiko, yakni mereka yang belum terkena, tetapi berpotensi untuk mendapat DM dan kelompok intoleransi glukosa.

   Faktor Risiko Diabetes Melitus

   Faktor risiko diabetes sama dengan faktor risiko untuk intoleransi glukosa yaitu :

   A. Faktor Risiko yang Tidak Bisa Dimodifikasi
      - Ras dan etnik
      - Riwayat keluarga dengan DM

- Umur: Risiko untuk menderita intolerasi glukosa meningkat seiring dengan meningkatnya usia. Usia >45 tahun harus dilakukan pemeriksaan DM.
- Riwayat melahirkan bayi dengan BB lahir bayi >4000 gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional (DMG).
- Riwayat lahir dengan berat badan rendah, kurang dari 2,5 kg. Bayi yang lahir dengan BB rendah mempunyai risiko yang lebih tinggi dibanding dengan bayi yang lahir dengan BB normal.

B. Faktor Risiko yang Bisa Dimodifikasi
- Berat badan lebih (IMT ≥23 kg/m^2).
- Kurangnya aktivitas fisik
- Hipertensi (>140/90 mmHg)
- Dislipidemia (HDL < 35 mg/dl dan/atau trigliserida >250 mg/dl)
- Diet tak sehat (*unhealthy diet*). Diet dengan tinggi glukosa dan rendah serat akan meningkatkan risiko menderita prediabetes/intoleransi glukosa dan DMT2.

C. Faktor Lain yang Terkait dengan Risiko Diabetes Melitus
- Penderita *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS) atau keadaan klinis lain yang terkait dengan resistensi insulin
- Penderita sindrom metabolik yang memiliki riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT) sebelumnya.
- Penderita yang memiliki riwayat penyakit kardiovaskular, seperti stroke, PJK, atau PAD (*Peripheral Arterial Diseases*)

2. Materi Pencegahan Primer Diabetes Melitus Tipe 2

Pencegahan primer dilakukan dengan tindakan penyuluhan dan pengelolaan yang ditujukan untuk

kelompok masyarakat yang mempunyai risiko tinggi dan intoleransi glukosa.

Materi penyuluhan meliputi antara lain

A. Program penurunan berat badan.
   - Diet sehat.
   - Jumlah asupan kalori ditujukan untuk mencapai berat badan ideal
   - Karbohidrat kompleks merupakan pilihan dan diberikan secara terbagi dan seimbang sehingga tidak menimbulkan puncak (*peak*) glukosa darah yang tinggi setelah makan
   - Komposisi diet sehat mengandung sedikit lemak jenuh dan tinggi serat larut.
B. Latihan jasmani
   - Latihan jasmani yang dianjurkan :
     - Latihan dikerjakan sedikitnya selama 150 menit/minggu dengan latihan aerobik sedang (mencapai 50-70% denyut jantung maksimal) **(A)**, atau 90 menit/minggu dengan latihan aerobik berat (mencapai denyut jantung >70% maksimal).
     - Latihan jasmani dibagi menjadi 3-4 kali aktivitas/minggu
C. Menghentikan kebiasaan merokok **(A)**
D. Pada kelompok dengan risiko tinggi diperlukan intervensi farmakologis.

III.5.2. Pencegahan Sekunder Terhadap Komplikasi Diabetes Melitus

Pencegahan sekunder adalah upaya mencegah atau menghambat timbulnya penyulit pada pasien yang telah terdiagnosis DM. Tindakan pencegahan sekunder dilakukan dengan pengendalian kadar glukosa sesuai target terapi serta pengendalian faktor risiko penyulit yang lain dengan pemberian pengobatan yang optimal. Melakukan deteksi dini adanya penyulit merupakan bagian dari pencegahan sekunder. Tindakan ini dilakukan sejak awal pengelolaan penyakit DM. Program penyuluhan

memegang peran penting untuk meningkatkan kepatuhan pasien dalam menjalani program pengobatan sehingga mencapai target terapi yang diharapkan.

Penyuluhan dilakukan sejak pertemuan pertama dan perlu selalu diulang pada pertemuan berikutnya.

III.5.3. Pencegahan Tersier

Pencegahan tersier ditujukan pada kelompok penyandang diabetes yang telah mengalami penyulit dalam upaya mencegah terjadinya kecacatan lebih lanjut serta meningkatkan kualitas hidup. Upaya rehabilitasi pada pasien dilakukan sedini mungkin, sebelum kecacatan menetap. Pada upaya pencegahan tersier tetap dilakukan penyuluhan pada pasien dan keluarga. Materi penyuluhan termasuk upaya rehabilitasi yang dapat dilakukan untuk mencapai kualitas hidup yang optimal.

Pencegahan tersier memerlukan pelayanan kesehatan komprehensif dan terintegrasi antar disiplin yang terkait, terutama di rumah sakit rujukan. Kerjasama yang baik antara para ahli diberbagai disiplin (jantung, ginjal, mata, saraf, bedah ortopedi, bedah vaskular, radiologi, rehabilitasi medis, gizi, podiatris, dan lain-lain.) sangat diperlukan dalam menunjang keberhasilan pencegahan tersier.

IV. Masalah-Masalah Khusus

IV.1. Diabetes dengan Infeksi

Infeksi pada pasien diabetes sangat berpengaruh terhadap pengendalian glukosa darah. Infeksi dapat memperburuk kendali glukosa darah, dan kadar glukosa darah yang tinggi meningkatkan kerentanan atau memperburuk infeksi. Kadar glukosa yang tidak terkendali perlu segera diturunkan, antara lain dengan menggunakan insulin, dan setelah infeksi teratasi dapat diberikan kembali pengobatan seperti semula.

Kejadian infeksi lebih sering terjadi pada pasien dengan diabetes akibat munculnya lingkungan hiperglikemik yang meningkatkan virulensi patogen, menurunkan produksi interleukin, menyebabkan terjadinya disfungsi kemotaksis dan aktifitas fagositik, serta kerusakan fungsi neutrofil, glikosuria, dan dismotitilitas gastrointestinal dan saluran kemih. Sarana untuk pemeriksaan penunjang harus lengkap seperti pemeriksaan kultur dan tes resistensi antibiotik.

Infeksi yang sering terjadi pada DM:

- Tuberkulosis pada Diabetes Melitus
- Infeksi saluran kemih (ISK)
- Infeksi saluran nafas
- Infeksi Saluran Cerna
- Infeksi jaringan lunak dan kulit
- Infeksi rongga mulut
- Infeksi telinga
- Infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV)

IV.2. Kaki Diabetes

1. Setiap pasien dengan diabetes perlu dilakukan pemeriksaan kaki secara lengkap, minimal sekali setiap satu tahun meliputi: inspeksi, perabaan pulsasi arteri dorsalis pedis dan tibialis posterior, dan pemeriksaan neuropati sensorik. **(B)**
2. Deteksi Dini Kelainan Kaki dengan Risiko Tinggi dapat dilakukan melalui pemeriksaan karakteristik kelainan kaki:

- Kulit kaku yang kering, bersisik, dan retak-retak serta kaku.
- Rambut kaki yang menipis.
- Kelainan bentuk dan warna kuku (kuku yang menebal, rapuh, *ingrowing nail*).
- Kalus (mata ikan) terutama di bagian telapak kaki.
- Perubahan bentuk jari-jari dan telapak kaki dan tulang-tulang kaki yang menonjol.
- Bekas luka atau riwayat amputasi jari-jari.
- Kaki baal, kesemutan, atau tidak terasa nyeri.
- Kaki yang terasa dingin.
- Perubahan warna kulit kaki (kemerahan, kebiruan, atau kehitaman).

3. Kaki diabetik dengan ulkus merupakan komplikasi diabetes yang sering terjadi. Ulkus kaki diabetik adalah luka kronik pada daerah di bawah pergelangan kaki, yang meningkatkan morbiditas, mortalitas, dan mengurangi kualitas hidup pasien.
4. Ulkus kaki diabetik disebabkan oleh proses neuropati perifer, penyakit arteri perifer (*peripheral arterial disease*), ataupun kombinasi keduanya.
5. Pemeriksaan neuropati sensorik dapat dilakukan dengan menggunakan monofilamen Semmes-Weinstein 10g, serta ditambah dengan salah satu dari pemeriksaan : garpu tala frekuensi 128 Hz, tes refleks tumit dengan palu refleks, tes *pinprick* dengan jarum, atau tes ambang batas persepsi getaran dengan biotensiometer. **(B)**
6. Penatalaksanaan kaki diabetik dengan ulkus harus dilakukan sesegera mungkin. Komponen penting dalam manajemen kaki diabetik dengan ulkus adalah :
   - **Kendali metabolik (*metabolic control*):** pengendalian keadaan metabolik sebaik mungkin seperti pengendalian kadar glukosa darah, lipid, albumin, hemoglobin dan sebagainya.
   - **Kendali vaskular (*vascular control*):** perbaikan asupan vaskular (dengan operasi atau angioplasti), biasanya dibutuhkan pada keadaan ulkus iskemik.

- **Kendali infeksi (*infection control*):** jika terlihat tanda-tanda klinis infeksi harus diberikan pengobatan infeksi secara agresif (adanya kolonisasi pertumbuhan organisme pada hasil usap namun tidak terdapat tanda klinis, bukan merupakan infeksi).
- **Kendali luka (*wound control*):** pembuangan jaringan terinfeksi dan nekrosis secara teratur. Perawatan lokal pada luka, termasuk kontrol infeksi, dengan konsep TIME:
  - *Tissue debridement* (membersihkan luka dari jaringan mati)
  - *Inflammation and Infection Control* (kontrol inflamasi dan infeksi)
  - *Moisture Balance* (menjaga kelembaban)
  - *Epithelial edge advancement* (mendekatkan tepi epitel)
- **Kendali tekanan (*pressure control*):** mengurangi tekanan pada kaki, karena tekanan yang berulang dapat menyebabkan ulkus, sehingga harus dihindari. Mengurangi tekanan merupakan hal sangat penting dilakukan pada ulkus neuropatik. Pembuangan kalus dan memakai sepatu dengan ukuran yang sesuai diperlukan untuk mengurangi tekanan.
- **Penyuluhan (*education control*):** penyuluhan yang baik. Seluruh pasien dengan diabetes perlu diberikan edukasi mengenai perawatan kaki secara mandiri. **(B)**

IV.3. Diabetes dengan Nefropati Diabetik

1. Nefropati diabetik merupakan penyebab paling utama dari Gagal Ginjal Stadium Akhir.
2. Sekitar 20-40% penyandang diabetes akan mengalami nefropati diabetik.
3. Didapatkannya albuminuria persisten pada kisaran 30-299 mg/24 jam merupakan tanda dini nefropati diabetik pada DM tipe 2
4. Pasien yang disertai dengan albuminuria persisten pada kadar 30-299 mg/24 jam dan berubah menjadi albuminuria persisten pada kadar ≥300 mg/24 jam sering berlanjut menjadi gagal ginjal kronik stadium akhir.

5. Diagnosis nefropati diabetik ditegakkan jika didapatkan kadar albumin >30 mg dalam urin 24 jam pada 2 dari 3 kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3- 6 bulan, tanpa penyebab albuminuria lainnya.
6. Klasifikasi nefropati diabetik tidak lagi menggunakan istilah ‘mikroalbuminuria’ dan ‘makroalbuminuria’ tetapi albuminuria saja. Nefropati diabetik dibagi atas albuminuria persisten pada level 30-299mg/24 jam dan albuminuria persisten pada level ≥300mg/24 jam.
7. Pemeriksaan lainnya adalah rasio albumin kreatinin. Nilai diagnosis adalah:
   - Normal : <30mg/g
   - Rasio albumin kreatinin 30-299 mg/g
   - Rasio albumin kreatinin ≥300 mg/g
8. Penapisan dilakukan:
   - Segera setelah diagnosis DM tipe 2 ditegakkan.
   - Jika albuminuria <30 mg/24 jam dilakukan evaluasi ulang setiap tahun. **(B)**
9. Metode Pemeriksaan
   - Rasio albumin/kreatinin dengan urin sewaktu
   - Kadar albumin dalam urin 24 jam: Monitoring albumin urin secara kontinu untuk menilai respon terapi dan progresivitas penyakit masih dapat diterima. **(E)**.
10. Penatalaksanaan
   - Optimalisasi kontrol glukosa untuk mengurangi resiko ataupun menurunkan progresi nefropati. **(A)**
   - Optimalisasi kontrol hipertensi untuk mengurangi resiko ataupun menurunkan progresi nefropati. **(A)**
   - Pengurangan diet protein pada diet pasien diabetes dengan penyakit ginjal kronik tidak direkomendasikan karena tidak mengubah kadar glikemik, resiko kejadian kardiovaskuler, atau penurunan GFR. (**A**)
   - Terapi dengan penghambat ACE atau obat penyekat reseptor angiotensin II tidak diperlukan untuk pencegahan primer. **(B).**

- Terapi Penghambat ACE atau Penyekat Reseptor Angiotensi II diberikan pada pasien tanpa kehamilan dengan albuminuria sedang (30-299 mg/24 jam) **(C)**dan albuminuria berat (>300 mg/24 jam) **(A).**

11. Perlu dilakukan monitoring terhadap kadar serum kreatinin dan kalium serum pada pemberian penghambat ACE, penyekat reseptor angiotensin II, atau diuretik lain. (**E)**
    - Diuretik, Penyekat Kanal Kalsium, dan Penghambat Beta dapat diberikan sebagai terapi tambahan ataupun pengganti pada pasien yang tidak dapat mentoleransi penghambat ACE dan Penyekat Reseptor Angiotensin II.
    - Apabila serum kreatinin ≥2,0 mg/dL sebaiknya ahli nefrologi ikut dilibatkan.
    - Pertimbangkan konsultasi ke ahli nefrologi apabila kesulitan dalam menentukan etiologi, manajemen penyakit, ataupun gagal ginjal stadium lanjut**. (B)**

IV.4. Diabetes dengan Disfungsi Ereksi (DE)

1. Prevalensi DE pada penyandang diabetes tipe 2 lebih dari 10 tahun cukup tinggi dan merupakan akibat adanya neuropati autonom, angiopati dan problem psikis.
2. DE perlu ditanyakan pada saat konsultasi pasien diabetes dikarenakan kondisi ini sering menjadi sumber kecemasan penyandang diabetes, tetapi jarang disampaikan oleh pasien.
3. DE dapat didiagnosis dengan menilai 5 hal yaitu : fungsi ereksi, fungsi orgasme, nafsu seksual, kepuasan hubungan seksual, dan kepuasan umum, menggunakan instrumen sederhana yaitu kuesioner IIEF-5 (*International Index of Erectile Function 5*).
4. Apabila diagnosis DE telah ditegakkan, perlu dipastikan apakah penyebab DE merupakan masalah organik atau masalah psikis.
5. Upaya pengobatan utama adalah memperbaiki kontrol glukosa darah senormal mungkin dan memperbaiki faktor risiko DE lain seperti dislipidemia, merokok, obesitas dan hipertensi.
    - Perlu diidentifikasi berbagai obat yang dikonsumsi pasien yang berpengaruh terhadap timbulnya atau memberatnya DE.

- Pengobatan lini pertama adalah terapi psikoseksual dan medikamentosa berupa obat penghambat phosphodiesterase tipe 5 (sildenafil, taldanafil, dan vardenafil). Apabila belum memperoleh hasil memuaskan, dapat diberikan injeksi prostaglandin intrakorporal, aplikasi prostaglandin intrauretral, dan penggunaan alat vakum, maupun prostesis penis pada kasus dimana terapi lain tidak berhasil.

IV.5. Diabetes dengan Kehamilan

Hiperglikemia yang terdeteksi pada kehamilan harus ditentukan klasifikasinya sebagai salah satu di bawah ini: (WHO 2013, NICE update 2014)

A. Diabetes mellitus dengan kehamilan

atau

B. Diabetes mellitus gestasional

A. Diabetes Melitus tipe 2 dengan Kehamilan

- Pengelolaan sebelum konsepsi

  Semua perempuan diabetes mellitus tipe 2 yang berencana hamil dianjurkan untuk :

  - Konseling mengenai kehamilan pada DM tipe 2
  - Target glukosa darah (Joslin, 2011) :
    - GDP dan sebelum makan: 80-110 mg/dl
    - GD 1 jam setelah makan: 100-155 mg/dl
    - HbA1C: < 7%; senormal mungkin tanpa risiko sering hipoglikemia berulang.
    - Hindari hipoglikemia berat.
  - Suplemen asam folat 800 mcg – 1 mg / hari (riwayat *neural tube defect* : 4 mg/hari)
  - Hentikan rokok dan alcohol
  - Hentikan obat-obat dengan potensi teratogenik
  - Mengganti terapi anti diabetes oral ke insulin, kecuali metformin pada kasus PCOS (*polycystic ovarium syndrome*).
  - Evaluasi retina oleh optalmologis, koreksi bila perlu
  - Evaluasi kardiovaskular

- Pengelolaan dalam kehamilan
  - Target optimal kendali glukosa darah (tanpa sering hipoglikemia) : (ADA 2015)
    - ◊ Glukosa darah sebelum makan, saat tidur malam hari: 60–99 mg/dL.
    - ◊ GD setelah makan tertinggi: 100–129 mg/dL.
  - Target tekanan darah pada ibu yang disertai hipertensi kronis : (ADA 2015)
    - ◊ Sistolik : 110–129mmHg
    - ◊ Diastolik : 65–79 mmHg
  - Kendali glukosa darah menggunakan insulin dengan dosis titrasi yang kompleks, sebaiknya dirujuk pada dokter ahli yang berkompeten.

B. Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes Melitus Gestasional akan dibahas secara terpisah pada konsensus pengelolaan Diabetes Melitus Gestasional.

IV.6. Diabetes dengan Ibadah Puasa

Bagi penderita DM, kegiatan berpuasa (dalam hal ini puasa Ramadhan) akan mempengaruhi kendali glukosa darah akibat perubahan pola dan jadual makan serta aktifitas fisik. Berpuasa dalam jangka waktu yang lama akan meningkatkan risiko terjadinya komplikasi akut seperti hipoglikemia, hiperglikemia, ketoasidosis diabetikum, dan dehidrasi atau thrombosis. Risiko tersebut terbagi menjadi risiko sangat tinggi, tinggi, sedang dan rendah. Risiko komplikasi tersebut terutama muncul pada pasien DM dengan resiko sedang sampai sangat tinggi (lihat tabel 15).

Tabel 15. Kategori Risiko Terkait Puasa Ramadan pada Pasien DM Tipe 2

Kategori
Risiko sangat tinggi pada pasien dengan: ▪ Hipoglikemi berat dalam 3 bulan terakhir menjelang Ramadan. ▪ Riwayat hipoglikemi yang berulang. ▪ Hipoglikemi yang tidak disadari *(unawareness hypoglycemia).* ▪ Kendali glikemi buruk yang berlanjut. ▪ DM tipe 1. ▪ Kondisi sakit akut. ▪ Koma hiperglikemi hiperosmoler dalam 3 bulan terakhir menjelang Ramadan. ▪ Menjalankan pekerjaan fisik yang berat. ▪ Hamil. ▪ Dialisis kronik.
Risiko tinggi pada pasien dengan: ▪ Hiperglikemi sedang (rerata glukosa darah 150–300 mg/dL atau HbA1c 7,5–9%). ▪ Insufisiensi ginjal. ▪ Komplikasi makrovaskuler yang lanjut. ▪ Hidup “sendiri” dan mendapat terapi insulin atau sulfonilurea. ▪ Adanya penyakit penyerta yang dapat meningkatkan risiko. ▪ Usia lanjut dengan penyakit tertentu. ▪ Pengobatan yang dapat mengganggu proses berpikir
Risiko sedang pada pasien dengan: ▪ Diabetes terkendali dengan glinid (*short-acting insulin secretagogue*).
Risiko rendah pada pasien dengan: ▪ Diabetes “sehat” dengan glikemi yang terkendali melalui; o terapi gaya hidup, o metformin, o acarbose, o thiazolidinedione, o penghambat ensim DPP-4.

Sumber : Al-Arouj M, et al. Diabetes Care. 2010. 33: 1895–1902.

Pertimbangan medis terkait resiko serta tatalaksana DM secara menyeluruh harus dikomunikasikan oleh dokter kepada pasien DM dan atau keluarganya melalui kegiatan edukasi. Jika pasien tetap berkeinginan untuk menjalankan ibadah puasa Ramadhan, maka ada beberapa hal yang harus diperhatikan:

1. Satu-dua bulan sebelum menjalankan ibadah puasa, pasien diminta untuk melakukan pemeriksaan kesehatan secara menyeluruh meliputi kadar glukosa darah, tekanan darah, dan kadar lemak darah, sekaligus menentukan resiko yang akan terjadi bila pasien tetap ingin berpuasa.
2. Pasien diminta untuk memantau kadar glukosa darah secara teratur, terutama pertengahan hari dan menjelang berbuka puasa.
3. Jangan menjalankan ibadah puasa bila merasa tidak sehat.
4. Harus dilakukan penyesuaian dosis serta jadwal pemberian obat hipoglikemik oral dan atau insulin oleh dokter selama pasien menjalankan ibadah puasa
5. Hindari melewatkan waktu makan atau mengkonsumsi karbohidrat atau minuman manis secara berlebihan untuk menghindari terjadinya hiperglikemia *post prandial* yang tidak terkontrol. Pasien dianjurkan untuk mengkonsumsi karbohidrat kompleks saat sahur dan karbohidrat simple saat berbuka puasa, serta menjaga asupan buah, sayuran dan cairan yang cukup. Usahakan untuk makan sahur menjelang waktu imsak (saat puasa akan dimulai).
6. Hindari aktifitas fisik yang berlebihan terutama beberapa saat menjelang waktu berbuka puasa.
7. Puasa harus segera dibatalkan bila kadar glukosa darah kurang dari 60 mg/dL (3.3 mmol/L). Pertimbangkan untuk membatalkan puasa bila kadar glukosa darah kurang dari 80 mg/dL (4.4 mmol/L) atau glukosa darah meningkat sampai lebih dari 300 mg/dL untuk menghindari terjadi ketoasidosis diabetikum.
8. Selalu berhubungan dengan dokter selama menjalankan ibadah puasa.

(Penjelasan lengkap dapat dibaca di Buku **Panduan Penatalaksanaan DM tipe 2 pada Individu Dewasa di Bulan Ramadan**)

IV.7. Diabetes pada Pengelolaan Perioperatif

Diabetes menyebabkan peningkatan morbiditas, mortalitas dan masa rawat pada pasien operasi. Tingkat kematian perioperatif pada pasien diabetes 50% lebih tinggi dibandingkan pada pasien tanpa diabetes. Penyebab dari kondisi ini adalah :

- Resiko hipo/hiperglikemia
- Faktor-faktor komorbid, di antaranya komplikasi makro dan mikrovaskular.
- Pemberian obat-obatan yang kompleks, termasuk insulin.
- Kesalahan dalam proses peralihan terapi insulin intravena ke subkutan.
- Resiko infeksi perioperatif.
- Perhatian yang kurang dalam pemantauan pasien diabetes.
- Kelalaian dalam mengidentifikasi pasien diabetes.
- Tidak adanya pedoman institusi terhadap manajemen diabetes.
- Kurangnya pengetahuan manajemen diabetes pada staf tenaga kesehatan.

Persiapan operasi elektif maupun non-elektif dapat dilihat pada pedoman terapi insulin di rumah sakit.

IV.8. Diabetes yang menggunakan steroid

1. Glukokortikoid sering memberikan efek samping metabolik karena pengaruhnya dalam beberapa proseshomeostasis glukosa, sensitivitas insulin, metabolisme lemak dan adipogenesis.
2. Glukokortikoid dapat memicu diabetes dengan mengurangi sensitivitas insulin, yaitu dengan menurunkan ikatan insulin pada reseptornya, mengubah interaksi protein-protein pada insulin *cascade,* meningkatkan lipolisis, dan mengganggu GLUT-4 dan pendistribusian subselular
3. Manajemen pasien DM yang diobati dengan glukokortikoid umumnya sama dengan pengobatan dengan DM pada umumnya. Akan tetapi perlu dipikirkan kemungkinan DM dipengaruhi oleh pemberian kortikosteroid.
4. Hiperglikemia pada pemberian steroid memerlukan pemahaman dan penatalaksanaan khusus.

IV.9. Diabetes dengan Penyakit Kritis

Glukosa darah yang direkomendasikan untuk pasien DM dengan penyakit kritis harus dikontrol pada kisaran 140-180 mg/dL dan tidak boleh melebihi 180 mg/dl (**A).**

Target yang lebih ketat seperti 110-140 mg/dL, mungkin dapat diterapkan pada pasien-pasien tertentu, namun harus diperhatikan resiko terjadinya hipoglikemia **(C).**

Pada hampir seluruh kondisi klinis di rawat inap, terapi insulin merupakan pilihan utama dalam kontrol glikemik. Pada pasien ICU, pemberian insulin secara drip intravena umumnya lebih dipilih. Di luar ICU, terapi insulin subkutan lebih direkomendasikan. Perlu diperhatikan resiko hiperglikemia pada perubahan terapi insulin drip intravena menjadi subkutan.

Pemberian insulin secara *sliding scale* sangat tidak disarankan. Pemberian insulin subkutan dengan memperhatikan pola sekresi insulin endogen yang fisiologis berupa insulin basal, prandial, lebih direkomendasikan, yang bila diperlukan dapat ditambahkan dosis insulin koreksi.

1. **Krisis Hiperglikemia**
   Sudah dibahas pada bab komplikasi.

2. **Sindrom Koroner Akut (SKA).**
   SKA merupakan suatu kegawatan medis yang diakibatkan penurunan perfusi jaringan jantung akibat penyempitan hingga penyumbatan arteri koroner. Pasien dengan SKA memberikan gambaran klinis nyeri dada sebelah kiri yang menjalar ke area sekitar. SKA diklasifikasikan berdasarkan gambaran EKG dan pemeriksaan laboratorium, yaitu SKA dengan elevasi segmen ST (STEMI) hingga SKA tanpa peningkatansegmen ST (Non-STEMI atau angina pektoris tidak stabil).

   Faktor-faktor pada pasien DM yang dapat meningkatkan resiko SKA, di antaranya: terjadinya akselerasi atherosklerosis, *pro-thrombic state*, dan disfungsi autonomik. Pasien DM yang mengalami sindrom koroner akut beresiko sering mengalami *silent infarct*, dimana keluhan klasik nyeri dada tidak muncul pada pasien.

Rekomendasi pengobatan pasien dengan DM dan SKA:

a. *Aggressive anti-thrombotic therapy*
   - Terapi antiplatelet:
     - Aspirin adalah terapi dasar pada SKA
     - Clopidogrel masih kurang didokumentasikan pada pasien DM, tapi termasuk pilihan penting.
     - Terapi kombinasi aspirin dan klopidogrel dapat digunakan sampai setahun setelah SKA **(B)**.
     - Terapi antiplatelet yang baru, sebagai contoh prasugrel, menunjukan keuntungan yang potensial pada pasien DM
   - Terapi antikoagulan menggunakan *unfractionated heparin* dan enoxaparin disarankan

b. Early invasive angiography
   - Pada MI dengan STEMI, segera dilakukan *percutaneous coronary intervention* (PCI), konsultasikan dengan spesialis jantung.

3. Stroke

Hiperglikemia mempengaruhi tingkat mortalitas begitu juga dengan penyembuhan paska-stroke. Hiperglikemia yang berkelanjutan dapat memperluas ukuran infark.

Manajemen stroke untuk pasien dengan stroke iskemik non-kardioembolik atau TIA, telah direkomendasikan penggunaan antiplatelet agen daripada antikoaglukosan oral direkomendasikan untuk menurunkan risiko stroke berulang dan kejadian kardiovaskular yang lain. Untuk pilihan dapat menggunakan aspirin dengan atau tanpa terapi antiplatelet.

Rekomendasi untuk pasien stroke akut dengan hiperglikemia:

- Target glukosa darah: 110-140 mg/dl
- Lanjutkan terapi IV insulin untuk menurunkan variabilitas
- Metode kontrol glikemik yang lain (perubahan gaya hidup) dapat diimplementasikan pada saat fase penyembuhan.

4. Sepsis

Respon imun mengalami perubahan dan kerentanan terhadap infeksi yang meningkat pada pasien DM. Orang dengan DM memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk terkena infeksi, tetapi masih belum jelas apakah prognosis akan lebih buruk dari non-diabetik.

Langkah-langkah kontrol glukosa darah pada pasien sepsis:

1. Stabilisasi
2. Pasien dengan sepsis berat dan hiperglikemia di ICU: terapi insulin IV
3. Pasien yang menerima insulin IV juga menerima sumber glukosa kalori
4. Menggunakan validasi protokol untuk penyesuaian dosis insulin dan target glukosa darah hingga berkisar <150 mg/dl
5. Memantau nilai glukosa darah setiap 1-2 jam sampai kadar nilai glukosa dan infus insulin stabil; dimonitor setiap 4 jam setelah itu.

Pertimbangan dalam mengontrol glukosa darah pada sepsis, antara lain:

1. Kadar glukosa darah yang rendah pada tes *point-of-care* darah kapiler harus diintepretasikan dengan hati-hati, karena pengukuran tersebut melebihi darah arteri atau nilai plasma glukosa
2. Akurasi dan produksi pada tes *point-of-care* darah kapiler.

V. Penutup

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang dapat menimbulkan berbagai komplikasi. Keadaan ini sangat memengaruhi kualitas hidup penyandang DM sehingga perlu mendapatkan perhatian serius dari semua pihak. Sampai saat ini memang belum ditemukan cara atau pengobatan yang dapat menyembuhkannya diabetes secara menyeluruh. Akan tetapi DM dapat dikendalikan dengan baik, dengan cara : diet, olahraga dan dengan menggunakan obat antidiabetik. Pada setiap penanganan penyandang DM, harus selalu ditetapkan target yang akan dicapai sebelum memulai pengobatan. Hal ini bertujuan untuk mengetahui keberhasilan program pengobatan dan penyesuaian regimen terapi sesuai kebutuhan serta menghindari hasil pengobatan yang tidak diinginkan. Pengobatan DM sangat spesifik dan individual untuk masing-masing pasien. Modifikasi gaya hidup sangat penting untuk dilakukan, tidak hanya untuk mengontrol kadar glukosa darah namun bila diterapkan secara umum, diharapkan dapat mencegah dan menurunkan prevalensi DM, baik di Indonesia maupun di dunia di masa yang akan datang.

Akhirnya, dengan mengucap syukur kepada Tuhan YME atas tersusunnya buku revisi konsensus diabetes. Diharapkan buku ini dapat benar-benar bermanfaat bagi para praktisi yang memiliki kewenangan dalam penatalaksanaan DM dan bertugas menangani para penyandang diabetes.

VI. Daftar Pustaka

1. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas Sixth Edition, *International Diabetes Federation (IDF)*. 2013.
2. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia, PB. PERKENI. Jakarta. 2011.
3. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). 2013.
4. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2013, *Diabetes Care*. 2013, *36 Suppl 1,* S4-10.
5. Soewondo, P. Current Practice in the Management of Type 2 Diabetes in Indonesia: Results from the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS), *J Indonesia Med Assoc*. 2011, *61*.
6. Widyahening, I. S.; van der Graaf, Y.; Soewondo, P.; Glasziou, P.; van der Heijden, G. J. Awareness, agreement, adoption and adherence to type 2 diabetes mellitus guidelines: a survey of Indonesian primary care physicians. See http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24755412 for further details.
7. American Diabetes Association, Standards of medical care in diabetes 2014, *Diabetes Care*. 2014, *37 (Suppl 1),* S14-80.
8. Little, R. R.; Roberts, W. L. A Review of Variant Hemoglobins Interfering with Hemoglobin A1c Measurement, *Journal of Diabetes Scienece and Technology*. 2009, *3,* 446-451.
9. American Diabetes, A. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2014, *Diabetes Care*. 2014, *37 Suppl 1,* S5-13.
10. Lipska, K. J.; Bailey, C. J.; Inzucchi, S. E. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency, *Diabetes Care*. 2011, *34,* 1431-1437.
11. Ovalle, F. Thiazolidinediones: A Review of Their Benefits and Risks See http://www.medscape.com/viewarticle/444913 for further details.
12. Garber, A. J.; Abrahamson, M. J.; Barzilay, J. I., et al. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013, *Endocrine Practice*. 2013, *19,* 327-336.
13. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, *Diabetes Care*. 2005, *28,* 1245–1249.

14. Geerlings, S.; Hoepelman, A. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM), *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999, *26,* 256–265.
15. Muller, L.; Gorter, K.; Hak, E.; Goudzwaard, W.; Schellevis, F.; Hoepelman, A. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus, *Clin Infect Dis*. 2005, *41,* 281–288.
16. Casqueiro, J.; Casqueiro, J.; Alves, C. Infection in Patients with Diabetes Mellitus : a Review of Pathogenesis, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012, *16(Suppl1,* S27-S36.
17. Jeon, C.; Murray, M. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies, *PLoS Medicine*. 2008*,* e152.
18. Richard Brostrom, Ib Christian Bygbjerg, Martin Castellanos, Saidi Egwaga, Susan Fisher-Hoch, Christie Y. Jeon, Megan B. Murray, Toru Mori, Salah-Eddine Ottmani, Kaushik Ramaiya, Gojka Roglic, Nigel Unwin, Vijay Viswanathan, David Whiting, Lixia Wang and Wenhua Zhao Collaborative Framework for Care and Control of Tuberculosis and Diabetes. 2011.
19. Organization, W. H. Collaborative Framework for Care and Control of Tuberculosis and Diabetes. 2011.
20. Geerlings, S. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: Epidemiology, pathogenesis and treatment, *Int J Antimicrob Agents*. 2008, *31S,* 54–57. 81
21. Ludwig, E. Urinary tract infections in diabetes mellitus, *Orv Hetil*. 2008, *149,* 597–600
22. Petit, J.; Bour, J.; Galland-Jos, C.; Minello, A.; Verges, B.; Guiguet, M. Risk factors for diabetes mellitus and insulin resistance in chronic hepatitis C, *J Hepatology*. 2001, *35,* 279-283
23. Calvet, H.; Yoshikawa, T. Infections in diabetes, *Infect Dis Clin North Am*. 2001, *15,* 407-420.
24. Peleg, A.; Weerarathna, T.; McCarthy, J.; Davis, T. Common infections in diabetes: Pathogenesis, management and relationship to glycaemic control, *Diabetes Metab Res Rev*. 2007, *23,* 3–13.
25. Carfrae, M.; Kesser, B. Malignant otitis externa, *Otolaryngol Clin North Am*. 2008, *41,* 537–549.

26. Kalra, S.; Kalra, B.; Agrawal, N.; Unnikrishnan, A. Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS, *Diabetol Metab Syndr*. 2011, *3,* 2.
27. Jr, F. W. The diabetic foot, *Orthopedics*. 1987, *10,* 163-172.
28. Lipsky, B.; Berendt, A.; Cornia, P. Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. IDSA guidelines., *Clin Infect Dis*. 2012, *54,* 132-173.
29. (EWMA), E. W. M. A. Wound bed preparation in practice.). London: MEP Ltd, 2004.
30. Johnson, K. Peripheral Artery Disease of the Legs See http://www.webmd.com/heart-disease/peripheral-artery-disease-of-the-legs for further details.
31. UC Davis Health System, Description Critical limb ischemia (CLI) See www.ucdmc.ucdavis.edu/vascular/diseases/cli.html for further details.
32. UC Davis Health, S. y. s. t. e. m. Symptoms Critical limb ischemia (CLI) See www.ucdmc.ucdavis.edu/vascular/diseases/cli.html for further details.
33. Boulton, A.; Vinik, A.; Arezzo, J. American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association, *Diabetes Care* 2005, *28,* 956-962.
34. Frisch, A.; Chandra, P.; Smiley, D.; Peng, L.; M, M. R.; Gatcliffe, C. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery, *Diabetes Care*. 2010, *33,* `1783-1788.
35. Management of Diabetic Patients Treated with Glucocorticoids. In *Partnership Diabetic Control in Indonesia (PDCI)*). 2013, 11,18.
36. Clement, S., *Diabetes Care*. 2004, *27,* 553.
37. Aiello, L. M.; Cavallerano, J. D.; Aiello, L. P.; Bursell, S. E. Diabetic retinopathy. In: Guyer DR, Yannuzzi LA, Chang S, et al, eds. Retina Vitreous Macula. . 1999, *Vol 2,* 316-344.
38. Benson, W. E.; Tasman, W.; Duane, T. D. Diabetes mellitus and the eye. In: Duane's Clinical Ophthalmology 1994, *Vol 3*.
39. Bhavsar, A. R.; Atebara, N. H.; Drouilhet, J. H. Diabetic Retinopathy: Presentation See http://emedicine.medscape.com/article/1225122-overview for further details.

40. American Diabetes Association, Diabetes Care in Specific Settings, *Diabetes Care*. 2012, *35(suppl 1),* S44.
41. Moghissi, E.; Korytkowski, M.; DiNardo, M. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control, *Diabetes Care*. 2009, *32,* 1119-1131.
42. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, Petunjuk Praktis: Terapi Insulin Pada Pasien Diabetes Melitus, PB. PERKENI. Jakarta. 2011. 82
43. Coven, D. L.; Kalyanasundaram, A.; Shirani, J. Overview Acute Coronary Syndrome See http://emedicine.medscape.com/article/1910735-overview for further details.
44. American Diabetes Association 2009 textbook. 2009.
45. Furie, K. L., et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011, *42,* 227-276.
46. Lee, L. T. Glycemic control in the diabetic patients after stroke., *Crit Care Nurs Clin N Am*. 2009, *21,* 507-515.
47. Clement, S., et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals, *Diab Care*. 2004, *27(2)*.
48. Schuetz, P., et al, *Diabetes Care* 2011, *34(3),* 771-778.
49. Dellinger, R. P., *Crit Care Med*. 2008, *36,* 296-327.
50. Hamdy, O.; Srinivasan, V. A. R.; Snow, K. J. Overview Hypoglycemia See http://emedicine.medscape.com/article/122122-overview for further details.
51. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. Diabetes Care. 2015;38 (Sppl 1):S1-S87.
52. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology – Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comperehensive Care Plan – 2015. Endocrinbe Practice, 2015;21 (sppl1):1-87
53. Ralph A. DeFronzo. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes. 2009; 58: 773-795